

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 648 962**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2013 PCT/IB2013/055293**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14002052**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013 E 13762559 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2867229**

(54) Título: **Derivados de pirrolidina y su uso como moduladores de la vía del complemento**

(30) Prioridad:

28.06.2012 US 201261665468 P
07.03.2013 US 201361774246 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2018

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

FLOHR, STEFANIE;
HOMMEL, ULRICH;
LORTHOIS, EDWIGE LILIANE JEANNE;
MAIBAUM, JUERGEN KLAUS;
OSTERMANN, NILS;
RANDL, STEFAN ANDREAS;
VULPETTI, ANNA y
QUANCARD, JEAN

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 648 962 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolidina y su uso como moduladores de la vía del complemento

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La invención se refiere a compuestos para utilizar en la inhibición de la vía alternativa del complemento y en particular en la inhibición del Factor D, en pacientes que padecen de condiciones y enfermedades asociadas con la activación de la vía alternativa del complemento tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 El sistema de complemento es un componente crucial del sistema de inmunidad innata y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas están organizadas en tres vías de activación: la vía clásica, la vía de lectina, y la vía alternativa (V. M. Holers, En Clinical Immunology: Principles and Practice, Editorial R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Las moléculas a partir de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas vías, dando como resultado la formación de complejos de proteasa conocidos como la C3-convertasa y la C5-convertasa. La vía clásica es una cascada dependiente de calcio/magnesio, la cual normalmente es activada mediante la formación de complejos de antígeno-anticuerpo. También se puede activar de una manera independiente del anticuerpo mediante la unión de la proteína C-reactiva que forma complejo con el ligando, y a través de muchos patógenos, que incluyen bacterias Gram negativas. La vía alternativa es una cascada que depende de magnesio que se activa mediante el depósito y la activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y ciertos materiales biopoliméricos).
- 15
- 20

El Factor D puede ser un objetivo adecuado para la inhibición de esta amplificación de las vías del complemento ya que su concentración plasmática en humanos es muy baja (aproximadamente 1.8 µg/ml), y se ha mostrado que es la enzima limitante para la activación de la vía de complemento alternativa (P.H. Lesavre y H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis y col., New Eng. J. Med., 1985; 312: 395-401).

- 25 La degeneración macular es un término clínico que se utiliza para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con las anomalías de la membrana de Bruch, la coroides, la retina neural y/o el epitelio del pigmento retinal. En el centro de la retina está la mácula lútea, la cual tiene aproximadamente entre 1/3 y 1/2 centímetro de diámetro. La mácula provee la visión detallada, en particular en el centro (la fóvea), debido a que los conos tienen una mayor densidad, y debido a la alta proporción de las células ganglionares respecto a las células fotoreceptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionares, las células de la capa interna nuclear, y las capas plexiformes, se desplazan todos hacia un lado (en lugar de reposar sobre las células fotoreceptoras), permitiendo de esta manera que la luz tenga una trayectoria más directa hacia los conos. Debajo de la retina está la coroides, una parte del tracto uveal, y el epitelio pigmentado retinal (RPE), el cual está entre la retina neural y la coroides. Los vasos sanguíneos coroidales proporcionan nutrición a la retina y a sus células visuales.
- 30
- 35

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la forma más prevalente de la degeneración macular, está asociada con la pérdida progresiva de agudeza visual en la porción central del campo visual, los cambios en la visión de color, y la adaptación y sensibilidad anormal a la oscuridad. Se han descrito dos manifestaciones clínicas principales de la AMD tal como la forma seca o atrófica, y la forma neovascular o exudativa. La forma seca está asociada con la muerte celular atrófica de la retina central o la mácula, la cual se requiere para la visión fina utilizada para las actividades tales como la lectura, conducir, o reconocer caras. Aproximadamente entre el 10 y el 20 por ciento de estos pacientes con AMD progresan hasta la segunda forma de AMD, conocida como AMD neovascular (también referida como AMD húmeda).

- 40
- 45
- La AMD neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula y filtración vascular, lo cual da como resultado el desplazamiento de la retina, hemorragia, y escarificación. Esto produce un deterioro de la vista durante un período de semanas hasta años. Los casos de AMD neovascular se originan a partir de la AMD seca intermedia o avanzada. La forma neovascular representa el 85 por ciento de la ceguera legal debido a la AMD. En la AMD neovascular, a medida que los vasos sanguíneos anormales dejan salir fluido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.

- 50 Los nuevos vasos sanguíneos en la AMD neovascular se derivan usualmente a partir del coroides y son referidos como neovascularización coroidal (CNV). La patogénesis de los nuevos vasos coroidales está mal entendida, pero se piensa que los factores tales como la inflamación, isquemia, y la producción local de los factores angiogénicos son importantes. Un estudio publicado sugiere que la neovascularización coroidal (CNV) es causada por la activación del complemento en un modelo de ratón inducido por láser (Bora P.S., J. Immunol. 2005; 174: 491-497).

La evidencia genética humana implica el involucramiento del sistema de complemento, en particular de la vía alternativa, en la patogénesis de la AMD. Se han encontrado asociaciones significativas entre la AMD y los polimorfismos en el factor de complemento H (CFH) (Edwards AO y col., Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720): 421-4; Hageman GS y col., A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci EUA*, 2005 May 17;102(20): 7227-32; Haines JL y col., Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720): 419-21; Klein RJ y col., Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720): 385-9; Lau LI y col., Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 200 Aug; 47(8):3242-6; Simonelli F y col., Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. *Br J Ophthalmol*. 2006 Sep; 90(9): 1142-5; y Zareparsi S y col., Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. 2005 Jul; 77(1):149-53), en el factor de complemento B (CFB), y en el complemento C2 (Gold B y col., Variation in factor D (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4): 458-62, y Jakobsdottir J y col., C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. *PLoS One*. 2008 May 21;3(5):e2199), y más recientemente en el complemento C3 (Despriet DD y col., Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):474-480.e2; Maller JB y col., Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2007 Oct;39(10):1200-1, y Park KH y col., Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3386-93. Epub 2009 Feb 21. En conjunto, las variaciones genéticas en los componentes de la vía alternativa CFH, CFB, y C3 pueden predecir el resultado clínico en casi el 80 por ciento de los casos.

Actualmente no existe ninguna terapia médica probada para la AMD seca, y muchos pacientes con AMD neovascular llegan a ser legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como Lucentis. Por lo tanto, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, y en particular para el tratamiento de la AMD.

En WO2008131368 se describen derivados de estirenilo para tratar enfermedades y trastornos oftalmológicos.

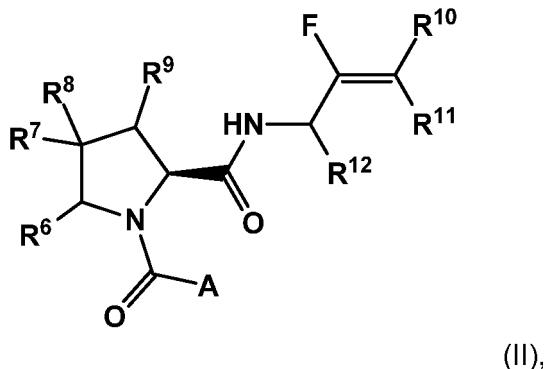
30 SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos que modulan, y preferentemente inhiben, la activación de la vía de complemento alternativa. En ciertas modalidades, la presente invención provee compuestos que modulan, y preferentemente inhiben, la actividad del factor D y/o la activación de la vía de complemento mediada por el factor D. Los moduladores del factor D son preferentemente inhibidores del factor D de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del factor de complemento D, tal como el factor D de primate y en particular el factor D humano.

Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema de complemento causada por la activación de C3 sin importar el mecanismo de activación inicial (incluyendo, por ejemplo, la activación de las vías clásica, de lectina, o de ficolina).

40 En la presente se describen diferentes formas de realización de la invención. Se reconocerá que pueden combinarse características específicas de cada forma de realización con otras características específicas para proveer formas de realización adicionales.

En determinados aspectos adicionales, los moduladores del Factor D provistos en la presente son compuestos de Fórmula I y sales de los mismos:



En otra forma de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II) o subfórmula del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

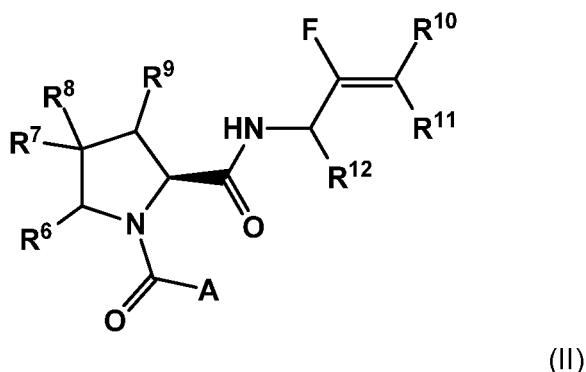
- 5 En otra forma de realización, la invención provee a combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II) o subfórmula del mismo y uno o más terapéuticamente activo.
- 10 La invención además provee compuestos para utilizar en métodos para tratar o impedir enfermedades mediadas por complemento. Las enfermedades mediadas por complemento incluyen enfermedades oftálmicas (incluyendo degeneración macular temprana o neovascular relacionada con la edad y atrofia geográfica), enfermedades autoinmunológicas (incluyendo artritis, artritis reumatoide), enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares.

Más Adelante se describen otros aspectos de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

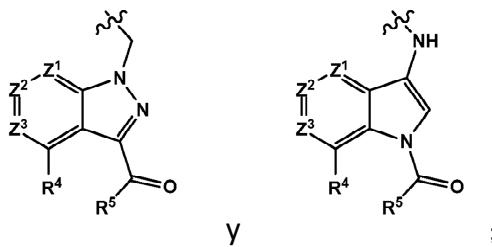
- 15 Como se observa precedentemente, la presente invención provee compuestos que modulan la activación del factor D y/o la transducción de señales del sistema de complemento mediada por el factor D. Estos compuestos se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo* para modular (preferentemente inhibir) la actividad del factor D en una variedad de contextos.

- 20 En una primera forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales modulan el sistema de la vía alternativa del complemento. Los compuestos de fórmula II están representados por la estructura:



en donde

A es un grupo que se selecciona entre:



Z1 es C(R1) o N;

Z2 es C(R2) o N;

Z3 es C(R3) o N, donde por lo menos uno de Z1, Z2 o Z3 no es N;

5 R1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6alcoxilo, haloC-C6alquilo, haloC-C6alcoxilo, C1-C6alcoxicarbonilo, CO₂H y C(O)NRARB;

10 R2 y R3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NRCRD, ciano, CO₂H, CONRARB, SO₂C1-C6alquilo, y SO₂NH₂, SO₂NRARB C1-C6alcoxicarbonilo, -C(NRA)NRCRD, C1-C6alquilo, haloC1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C1-C6alcoxilo, haloC1-C6alcoxilo, C2-C6alqueniloxilo, donde cada alquilo, alquenilo, alcoxilo y alqueniloxilo no está sustituido o está sustituido con hasta 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, tetrazol, C1-C4alcoxilo, C1-C4haloalcoxilo, CO₂H, C1-C6alcoxicarbonilo, C(O)NRARB, NRCRD, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclo con entre 4 y 7 átomos en el anillo y 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan entre N, O o S, heteroarilo opcionalmente sustituido con 5 o 6 átomos en el anillo y 1 o 2 o 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan entre N, O o S, y donde los sustituyentes opcionales fenilo y heteroarilo se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, C1-C4alquilo, C1-C4alcoxilo y CO₂H;

15 R4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y C1-C6alquilo;

R5 es C1-C4alquilo, hidroxiC1-C4alquilo, C1-C4alcoxiC1-C4alquilo, haloC1-C4alquilo, amino, metilamino

R6 es hidrógeno;

20 R7 es hidrógeno o flúor;

R8 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo;

R9 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o metoxilo; o

R6 y R7, tomados juntos, forman un anillo ciclopropano, o

R8 y R9, tomados juntos, forman un anillo ciclopropano,

25 R10 y R11 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, C1-C4alquilo, hidroxiC1-C4alquilo, C1-C4alcoxiC1-C4alquilo y haloC1-C4alquilo; o

R10 y R11 tomados juntos pueden formar un carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que contiene 1 heteroátomo O o S opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halógeno C1-C4alquilo y C1-C4alcoxilo;

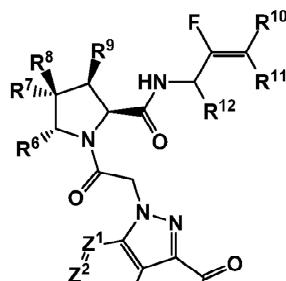
30 R12 es hidrógeno C1-C4alquilo, haloC1-C4alquilo, hidroxiC1-C4alquilo o C1-C4alcoxiC1-C4alquilo;

RA y RB se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y C1-C6alquilo, haloC1-C6alquilo, C1-C6alcoxiC1-C6alquilo, hidroxiC1-C6alquilo, o NRARB, tomados juntos, forman un heterociclo con entre 4 y 7 átomos en el anillo y 0 o 1 átomo de N, O o S adicional en el anillo, donde dicho heterociclo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en C1-C4alquilo, halógeno, hidroxilo, C1-C4alcoxilo; y

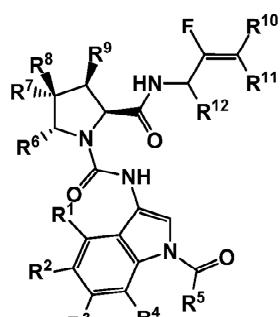
RC y RD, se seleccionan independientemente cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno y C1-C6alquilo,

haloC1-C6alquilo, C1-C6alcoxiC1-C6alquilo, o hidroxiC1-C6alquilo.

En una segunda forma de realización, se provén compuestos, o sales de los mismos, de acuerdo con la forma de realización uno. Los compuestos de la segunda forma de realización se representan por la Fórmula III o Fórmula IV:



(III)



(IV).

- 5 En una tercera forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con las formas de realización uno a dos en el cual por lo menos dos de Z1, Z2 y Z3 no son N.

En una cuarta forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización uno a tres en el cual Z3 es CR3;

R1 es hidrógeno, halógeno o C1-C4alquilo;

- 10 R2 y R3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CO2H, C1-C4alquilo y C1-C4alcoxi; donde alcoxi no está sustituido o está sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido con 5 o 6 átomos en el anillo y 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan entre N, O o S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupo halógeno o C1-C4alquilo;

R4 es hidrógeno; y

- 15 R5 es amino o C1-C4alquilo.

En una quinta forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización uno a cuatro en el cual R6 y R7 tomados juntos forman un anillo ciclopropano,

R8 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; y

R9 es hidrógeno.

- 20 En una sexta forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización uno a cuatro en el cual R6 y R7 son hidrógeno; y

R8 y R9 tomados juntos forman un anillo ciclopropano,

En una séptima forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización uno a cuatro en el cual R6 y R8 son hidrógeno;

- 25 R7 es fluoro; y

R9 es hidrógeno o metoxilo.

En una octava forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización uno a siete en el cual R10 y R11 son metilo.

- 30 En una novena forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización uno a ocho en el cual R12 es hidrógeno.

En una décima forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización uno a ocho en el cual R12 es metilo.

En una decimoprimera forma de realización, se provee un compuesto o sal de los mismos de acuerdo con la forma de realización uno en el cual el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5 amida del ácido 6-cloro-1-{(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0] hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-1H-indazol-3-carboxílico;
-
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-1H-indazol-3-carboxílico
- 10 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoethyl}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
-
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
-
- amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-ethyl}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo [3.1.0] hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-1H-indazol-3-carboxílico;
-
- amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoethyl} -1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-ethyl}-1 Hindazol-3-carboxílico;
-
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
-
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetyl-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (2-fluoro-3-metilbut-2-enilo);
-
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetyl-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (2- fluoro-3-metil-but-2-enilo);
-
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
-
- amida del ácido 5-Etil-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetyl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (2-fluoro-3-metil-but-2-enilo);
-
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Ciclopentilideno-2-fluoro-ethylcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-1H- indazol-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-{2-[((1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-di-(trideutero-metil)-alilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-1H-indazol-3-carboxílico;
-
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-1,3-dimetil-but-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-ethyl}-1H-indazol-3-carboxílico; y

amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)amida] 3-[(2-fluoro3-metil-but-2-enilo)]

1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((Z)-2,4,4,4-tetrafluorobut-2-en-1-il)carbamoil)-2-azabicielo[3.1.0]hexan-2-il)etil)-1H-indazol-3-carboxamida

5 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((S)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-ilcarbamoil)-2-azabicielo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida

1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-ilcarbamoil)-2-azabicielo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida.

10 Algunos de los compuestos indicados precedentemente se han en forma enantiopura (es decir, mayor que aproximadamente 80%, mayor que 90% o mayor que 95% de pureza enantiomérica). Se han aislado otros compuestos como mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, mezclas diastereoisoméricas de dos o más diastereoisómeros. Cada compuesto aislado como una mezcla de estereoisómeros se ha marcado como mezcla en la lista precedente.

15 En una forma de realización, la invención provee una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II), (III), (IV) o subfórmula del mismo o cualquiera de los compuestos divulgados específicamente de la invención y uno o más agentes terapéuticamente activos (preferiblemente seleccionados entre aquellos que se enumeran precedentemente).

20 Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural, y viceversa.

25 Según se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono, entre 1 y 10 átomos de carbono, entre 1 y 7 átomos de carbono, o entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y similares.

30 Según se usa en la presente, el término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define precedentemente en la presente, que tiene entre 1 y 20 átomos de carbono. Comprende entre 1 y 20 átomos de carbono, A menos que se disponga de otra manera, alquileno se refiere a las fracciones que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono, entre 1 y 10 átomos de carbono, entre 1 y 7 átomos de carbono, o entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, a título enunciativo no taxativo, metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, sec-butileno, isobutileno, tert-butileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, n-hexileno, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, n-heptileno, n-octileno, n-nonileno, n-decileno, y similares.

35 Según se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

40 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene entre 6 y 20 átomos de carbono en la parte del anillo. Típicamente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene entre 6 y 20 átomos de carbono.

45 Adicionalmente, el término "arilo", según se usa en la presente, se refiere a un sustituyente aromático, el cual puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí.

50 Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidro-naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por entre 1 y 4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluoro-metilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo,

alquil-O-C(O)-, carbamoílo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo, y heterociclico.

Según se usa en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se define precedentemente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopripoxi-, ciclohexiloxi-, y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente entre 1 y 7, más preferiblemente de aproximadamente entre 1 y 4 átomos de carbono.

Según se usa en la presente, el término "heterociclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, biciálico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, y contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono. El heterociclico puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término "heterociclico" se refiere además a los grupos heterocíclicos, como se definen en la presente, sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino, o dialquilamino;
- (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heteroclooxilo, en donde heteroclooxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoílo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S-;

- (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoílo;
- (w) arilalquil-; y

5 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino, o halógeno.

Según se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o insaturados de 3 a 12 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono del anillo, o entre 10 3 y 7 átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoílo, alquil-NH-, (alquil)2N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-OC(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoílo, sulfamido, y heterociclico. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, a título enunciativo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidro-naftilo, decahidronaftilo, bicinglo-[2.1.1]-hexilo, bicinglo-[2.2.1]-heptilo, bicinglo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-bicinglo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-tri-metil-bicinglo-[3.1.1]-heptilo, bicinglo-[2.2.2]-octilo, y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo, y similares.

15 Según se usa en la presente, el término "ariloxilo" se refiere a un grupo -O-ariilo y uno -O-heteroarilo, donde arilo y heteroarilo se definen en la presente.

20 Según se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de entre 5 y 14 miembros, con entre 1 y 8 heteroátomos que se seleccionan entre N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de entre 5 y 10 miembros (por ejemplo, monociclo o bicinglo de entre 5 y 7 miembros o de o entre 8 y 10 miembros) o un sistema de anillo de entre 5 y 7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5- pirazolilo, 2-, 4-, o 5- tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3- triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

25 El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterocíclico, en donde el radical o punto de unión es en el anillo heteroaromático. Los no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 54H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6- imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2- b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, a título enunciativo no taxativo 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7- benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

40 45 Un grupo heteroarilo puede estar sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;

- (e) amino, alquilamino, o dialquilamino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

5 (i) heterociclooxilo, en donde heterociclooxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

10 (m) ciano;

(n) sulfamoílo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

15 (r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoílo;

20 (w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino, o halógeno;

Según se usa en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, e iodo.

25 Según se usa en la presente, el término “opcionalmente sustituido”, a menos que se especifique de otra manera, se refiere a un grupo que no está sustituido o está sustituido por uno o más, típicamente 1, 2, 3 o 4, sustituyentes que no sean de hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en:

- (g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclooxilo, en donde heterociclooxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

5 (j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoílo o sulfonamido;

10 (o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

15 (t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoílo;

(w) aril-alquil-; y

20 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamina, o halógeno;

Según se usa en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y en la configuración de los átomos. También según se usa en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diaestereoisómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. El asterisco (*) indicado en el nombre de un compuesto designa una mezcla racémica. Los "Diastereoisómeros" o "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden designarse como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D o el tiempo de retención en la separación mediante cromatografía quiral. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o con el signo (+) o (-). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Se pretende incluir también a todas las formas tautoméricas.

5 Según se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

10 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro de/clorhidrato, clorteoefilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, iodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

15 20 Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y de metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En determinadas formas de realización, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

25 30 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto parental, una unidad básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse por reacción de formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o por reacción de formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se desea el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, donde pueda aplicarse. Las listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20da ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

40 45 50 Cualquier fórmula provista en la presente también tiene como intención representar formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras descritas por las fórmulas brindadas en la presente excepto en que uno o más átomos están reemplazados por un átomo con una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, como por ejemplo 2H , 3H , 11C , 13C , 14C , 15N , 18F , 31P , 32P , 35S , 36Cl , 125I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales están presentes isótopos radiactivos, como por ejemplo 3H , 13C , y 14C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios de metabolismo (con 14C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo 2H o 3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, como por ejemplo tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computada de emisión de fotón simple (SPECT) incluso en ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto con 18F o marcado puede ser en particular deseable para estudios de PET o SPECT. En general los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos pueden prepararse mediante los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más abajo por sustitución de un reactivo marcados isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

55 60 Además, con la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, 2H o D) se pueden obtener determinadas ventajas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se comprende que el deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (II). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definido por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" según se usa en la presente se refiere a la proporción entre la

abundancia isotópica la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención es indicado como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

En determinadas formas de realización, la deuteración selectiva de compuestos de fórmula (II) incluyen la deuteración de R5, cuando R5 es alcanoilo, por ejemplo, C(O)CD3. En otras formas de realización, determinados sustituyentes en el anillo prolina están selectivamente deuterados. Por ejemplo, cuando cualquiera de R8 o R9 son metilo o metoxilo, el residuo alquilo preferiblemente está deuterado, por ejemplo, CD3 o OCD3. En determinados compuestos adicionales, cuando dos sustituyentes del anillo prolina están combinados para formar un anillo ciclopropilo, el carbono metileno no sustituido está selectivamente deuterado. En determinados compuestos adicionales de fórmulas (II), (III) o (IV), R10, R11 y/o R12 es alquilo deuterado, preferiblemente CD3.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (II) pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el arte o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar de manera inherente o por diseño solvatos con solventes (incluso en agua). Por lo tanto, se pretende que la invención abarque las formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales de los mismos) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son aquellas que se utilizan comúnmente en el arte farmacéutico, que se sabe que son inocuas para un recipiente, por ejemplo, agua, etanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros solventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D2O, d6-acetona, d6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir compuestos de fórmula (II) que contienen grupos con capacidad de actuar como donantes y/o aceptores de puentes de hidrógeno pueden tener la capacidad de formar cocristales con formadores de cocristales apropiados. Estos cocristales pueden formarse a partir de compuestos de fórmula (II) mediante procedimientos formadores de cocristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto en solución compuestos de fórmula (II) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar cocristales formados de esa manera. Los formadores de cocristales apropiados incluyen aquellos que se describen en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención además provee cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (II).

Según se usa en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye uno cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retrasantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tinturas, y similares y combinaciones de los mismos, tales como los conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Salvo en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso está contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará una respuesta biológica o clínica en un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de la actividad de una enzima o una proteína, o alivio de síntomas, alivio de condiciones, enlentecimiento o retraso de la progresión de una enfermedad, o evitar una enfermedad, etc. En una forma de realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, impedir y/o mejorar por lo menos parcialmente una condición, o un trastorno, o una enfermedad o proceso biológico (por ejemplo, regeneración de tejido y reproducción) (i) mediada por el Factor D, o (ii) asociada con la actividad del Factor D, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de la vía alternativa del complemento, o (2) reducir o inhibir la actividad del Factor D; o (3) reducir o inhibir la expresión del Factor D; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema del complemento y en particular reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque a membrana generado por la activación de la vía alternativa del complemento. En otra forma de realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad del Factor D y/o la vía alternativa del complemento, o

reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión del Factor D y/o la vía alternativa del complemento. El significado del término "una cantidad terapéuticamente eficaz" como se ilustra en la forma de realización precedente para el Factor D y/o la vía alternativa del complemento.

5 Según se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En determinadas formas de realización, el sujeto es un primate. En aún otras formas de realización, el sujeto es un humano.

10 Según se usa en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

15 Según se usa en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una forma de realización, a aliviar la enfermedad o el trastorno (es decir, enlentecer o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra forma de realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar por lo menos uno de los parámetros físicos incluyendo en aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra forma de realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra forma de realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a impedir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o del trastorno.

20 Según se usa en la presente, un sujeto "tiene necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto podría beneficiarse biológicamente, clínicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Según se usa en la presente, se debe considerar que el término "una/o", "un", "la/el" y términos similares que se utilizan en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren el singular y plural a no ser que se indique de otra manera en la presente o que claramente lo contradiga el contexto.

25 Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a no ser que se indique de otra manera en la presente o que el contexto los contradiga claramente de otra manera. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplificativo (por ejemplo "tal como") provisto en la presente tiene como intención solamente iluminar la invención y no implica una limitación en el alcance de la invención invocado de otra manera.

30 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del o los compuestos de la presente invención puede estar presentes enriquecidos de manera racémica o enantiomérica, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso enantiomérico, por lo menos 90 % de exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

35 En consecuencia, según se usa en la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros ópticos, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereoisómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

40 Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse en base a las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

45 Cualquier racematos resultante de los productos o intermediarios finales puede resolverse en las antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad básica puede emplearse de esta manera para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-O,O'-p-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

50 Los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma libre o como una sal de los mismos. Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en las mismas moléculas, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas dipolares.

Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que está modificado químicamente mediante acción fisiológica *in vivo*, como por ejemplo hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de la presente invención luego de la administración del profármaco a un sujeto. Cuán adecuados son los profármacos y las técnicas involucradas en su elaboración y uso es bien conocido para aquellas personas con experiencia en el arte. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecursores y profármacos vehículos. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos bioprecursores son compuestos, que son inactivos o que tienen baja actividad en comparación con un compuesto fármaco activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y que son convertidos a una forma activa por el metabolismo o solvólisis. La forma fármaco activo y cualquier producto metabólico liberado debe tener una toxicidad aceptablemente baja.

Los profármacos vehículos son compuestos fármaco que contienen una unidad de transporte, por ejemplo, que mejoran la incorporación y/o la administración localizada en uno o más sitios de acción. De manera deseable para dicho profármaco vehículo, la unión entre la unidad fármaco y la unidad de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco, y cualquier unidad de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos en los cuales la unidad de transporte tiene como intención mejorar la incorporación, típicamente la liberación de la unidad de transporte debería ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad que provea liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otras unidades, como por ejemplo ciclodextrinas. Los profármacos vehículos pueden, por ejemplo, utilizarse para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad aumentada, duración aumentada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio aumentada, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica no deseada). Por ejemplo, la lipofilicidad se puede aumentar por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico con por lo menos una unidad lipofílica), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol con por lo menos una unidad lipofílica, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Los profármacos ejemplificativos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene el significado que se define en la presente. Los profármacos apropiados con frecuencia son derivados ésteres farmacéuticamente aceptables que pueden convertirse mediante solvólisis en condiciones fisiológicas al ácido carboxílico parental, por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores, ésteres cicloalquílicos, ésteres alquenílicos inferiores, ésteres bencílicos, ésteres alquílicos inferiores mono o disustituidos, como por ejemplo los ésteres alquílicos inferiores w-(amino, mono o dialquilamino inferior, carboxilo, alcoxcarbonilo inferior), los ésteres alquílicos inferiores a-(alcanoiloxylo inferior, alcoxcarbonilo inferior o dialquilaminocarbonilo inferior), como por ejemplo el éster pivaloiloxyimetílico y similares que se utilizan convencionalmente en el arte. Además, las aminas han sido enmascaradas como derivados de arilcarboniloxymetilo sustituido que son escindidos por esterases *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, como por ejemplo imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarados como ésteres y éteres. En EP 039,051 (Sloan y Little) se divultan profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

En el alcance de este texto, solo un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de grupos funcionales por dichos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y su reacciones de escisión se describe por ejemplo en trabajos de referencia estándares, como por ejemplo J. F. W. McOmie, "Protective groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greeno y P. G. M. Wuts, "Protective groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weilo, 4ta edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de hidratos de carbono: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir sin la necesidad de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo por solvólisis, reducción, fotólisis o como alternativa bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo por escisión enzimática).

Las sales de compuestos de la presente invención con por lo menos uno grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida para aquellos con experiencia en el arte. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención con grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con compuestos metálicos, como por ejemplo sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados,

por ejemplo la sal sódica de ácido 2-ethylhexanoico, con compuestos de metales alcalinos orgánicos o metales alcalinos tóreos, como por ejemplo los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos ácidos, como por ejemplo hidróxido, carbonato o carbonato ácido de sodio o de potasio, con correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de la sal preferiblemente que se está usando. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera normal, por ejemplo por tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo por la neutralización de sales, como por ejemplo sales de adición ácida, en el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales pueden convertirse a los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos para aquellos con experiencia en el arte. Las sales de metales y de amonio pueden convertirse, por ejemplo, por tratamiento con ácidos apropiados, y sales de adición ácida, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico apropiado.

Las mezclas de isómeros que pueden obtenerse de acuerdo con la invención pueden separarse de una manera conocida para aquellos con experiencia en el arte a los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, por partición entre mezclas polifásicas de solventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo en gel de sílice o por ejemplo mediante cromatografía líquida de presión media en una columna de fase reversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y por separación de la mezcla de diastereoisómeros obtenibles de esa manera, por ejemplo mediante cristalización fraccional, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales pueden trabajarse de manera habitual y/o purificarse de acuerdo con métodos estándares, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados en la presente precedentemente y de aquí en adelante.

Todos los pasos de los procesos mencionados precedentemente pueden realizarse en las condiciones de reacción que son conocidas para aquellos con experiencia en el arte, incluyendo aquellas mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluso en, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes con los reactivos utilizados y disueltos en ellos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, como por ejemplo intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura entre aproximadamente -100 °C y aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, en tre aproximadamente -80 °C y aproximadamente 150 °C , por ejemplo entre -80 y -60 °C, a temperatura ambiente, a entre -20 y 40 °C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en recipiente cerrado, a baja presión apropiada, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquiera de las mezclas deseadas de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos en "Pasos adicionales de los procesos".

Los solventes de los cuales aquellos solventes son apropiados para cualquier reacción particular pueden seleccionarse incluyendo aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, como por ejemplo alcanoatos de alquilos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, como por ejemplo éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, como por ejemplo benceno o tolueno, alcoholes, como por ejemplo metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, como por ejemplo acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, como por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, como por ejemplo bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhidruros de ácido carboxílico, como por ejemplo anhidruros de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhidruro acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, como por ejemplo ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de aquellos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a no ser que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de solventes también pueden utilizarse en los procedimientos habituales, por ejemplo por cromatografía o partición.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir el solvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

5

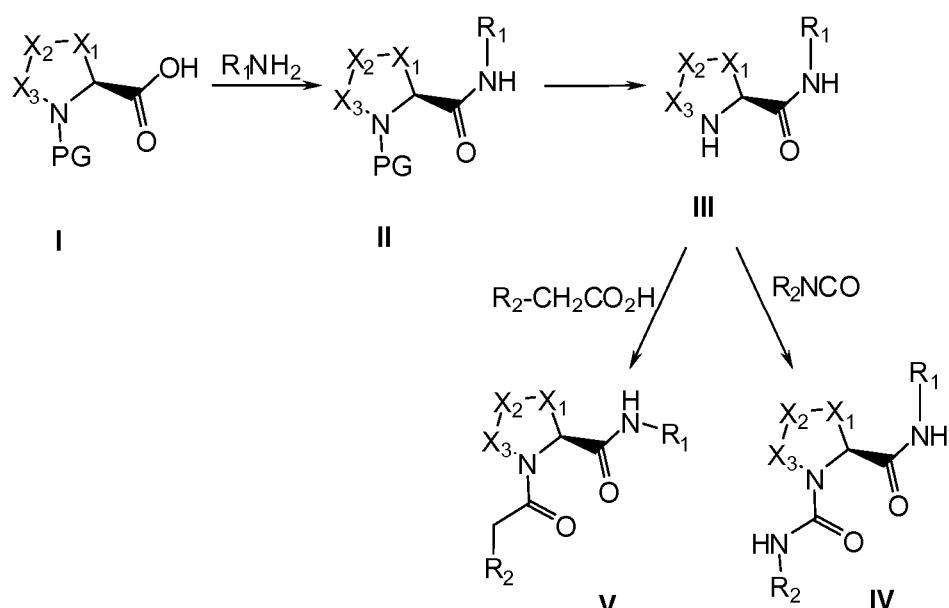
La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en donde un compuesto que puede obtenerse como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y los pasos remanentes del proceso se llevan a cabo, o en el cual se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

10

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención pueden obtenerse comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona con experiencia normal en el arte (Houben-Weil 4ta Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Típicamente, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas provistos más adelante.

Un compuesto de fórmula IV o V, por ejemplo, puede prepararse a partir de un correspondiente aminoácido protegido en N como se describe a continuación:



15

Por reacción de un aminoácido I protegido en N en donde PG es un grupo protector o un derivado reactivo del mismo con un amino compuesto, bajo condiciones de condensación para obtener un compuesto de la fórmula II. Eliminación del grupo protector y reacción del compuesto de la fórmula III con un isocianato para obtener un compuesto de fórmula IV o con un ácido o un derivado reactivo del mismo bajo condiciones de condensación para obtener un compuesto de fórmula V.

20

La invención además incluye cualquier variante de los procesos presentes, en donde un producto intermedio que puede obtenerse en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y se llevan a cabo los pasos remanentes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o materiales ópticamente puros.

25

Los compuestos de la invención e intermediarios también pueden convertirse uno en el otro de acuerdo con los métodos conocidos en general por aquellas personas con experiencia en el arte.

30

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración oftálmica, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden elaborarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones, emulsiones, cada uno de los cuales puede ser apropiada para la administración oftálmica). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores de pH, así como adyuvantes, como por ejemplo conservantes, estabilizantes,

35

agentes humectantes, emulsificantes y soluciones amortiguadoras de pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 5 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para comprimidos
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- 10 e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con película delgada o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en el arte.

Las composiciones apropiadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para el uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el objetivo de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, como por ejemplo carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración absorción en el tracto gastrointestinal y proveer de esta manera una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material para retrasar el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Determinadas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, como por ejemplo agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones amortiguadoras de pH. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas terapéuticamente. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencional, respectivamente, y pueden contener aproximadamente entre 0.1 y 75%, o contener aproximadamente entre 1 y 50%, del ingrediente activo.

40 Las composiciones apropiadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo apropiado. Los vehículos apropiados para la administración transdérmica incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un apósito que comprende un miembro soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la tasa para administrar el compuesto a la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

50 Las composiciones apropiadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones para aspersión, por ejemplo, para administración en aerosol o similar. Dichos sistemas de administración tópica en particular serán apropiados para la aplicación oftálmica, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades oculares por ejemplo, para el uso terapéutico o profiláctico para tratar la degeneración macular relacionada con la edad y otros trastornos oftálmicos mediados por complemento. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, soluciones amortiguadoras de pH y conservantes.

Según se usa en la presente una aplicación tópica también puede relacionarse con una aplicación por inhalación o intranasal. Puede administrarse convenientemente en la forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula compuesta mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, rociador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, rociadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, solución amortiguadora de pH, o propelente que sea deseable.

10 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como por ejemplo grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

15 Los polvos y aspersiones pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las aspersiones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, como por ejemplo clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como por ejemplo butano y propano.

20 Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proveer una administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden hacerse por disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden utilizarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de dicho flujo puede controlarse por provisión de una membrana controladora de la tasa o por dispersión del compuesto activo en una matriz o gel de polímero.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos, soluciones y similares para ojos, también están contemplados como que se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

25 La presente invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

30 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras preferentemente se empacan utilizando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), envases tipo blíster, y envases en tiras.

35 La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, a título enunciativo no taxativo, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Usos Profilácticos y Terapéuticos

40 Los compuestos de la fórmula II, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras del factor D, propiedades moduladoras de la vía de complemento, y la modulación de las propiedades de la vía alternativa del complemento, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por lo tanto, se indican para terapia.

45 En otras formas de realización, los compuestos de la invención son apropiados para utilizar en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el metabolismo de ácidos grasos, incluyendo obesidad y otros trastornos metabólicos.

50 En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden utilizarse en ampollas de sangre, kits para diagnóstico y otro equipamiento utilizado en la recolección y toma de muestra de sangre. El uso de los compuestos de la invención en dichos kits para diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la vía del complemento asociada con la toma de muestra de sangre.

- La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente entre 1 y 1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente entre 50 y 70 kg, o aproximadamente entre 1 y 500 mg o aproximadamente entre 1 y 250 mg o aproximadamente entre 1 y 150 mg o aproximadamente entre 0.5 y 100 mg, o aproximadamente 1 y 50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición del individuo, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que se está tratando. Un médico, clínico, o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.
- 10 Las propiedades de dosificación precedentemente citadas se pueden demostrar en pruebas in vitro e in vivo utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo ya sea por vía enteral, parenteral, de una manera conveniente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10-3 molar y 10-9 molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 mg/kg, o de entre aproximadamente 1 y 100 mg/kg.
- 15 La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos in vitro e in vivo.
- 20 El compuesto de la presente invención puede administrarse ya sea de una manera simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.
- 25 En una forma de realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de la fórmula (II), y por lo menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la vía alternativa del complemento. Los productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (II), y el o los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (II), y el o los otros agentes terapéuticos en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.
- 30 En una forma de realización, la invención provee una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (II), y uno u otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe precedentemente.
- 35 En una forma de realización, la invención provee un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (II). En una forma de realización, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un envase de láminas dividido. Un ejemplo de este kit es un envase tipo blíster, como se utiliza típicamente para el empaque de comprimidos, cápsulas, y similares.
- 40 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.
- 45 En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia combinada: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.
- 50 De esta manera, la invención provee un compuesto de la fórmula (II) para usar en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la vía alternativa del complemento, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la vía alternativa del complemento, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (II).

- La invención también provee un compuesto de la fórmula (II) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la vía alternativa del complemento, en donde el compuesto de la fórmula (II) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la vía alternativa del complemento y/o el factor D, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (II). La invención también provee un compuesto de la fórmula (II) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la vía alternativa del complemento y/o el factor D, en donde el compuesto de la fórmula (II) se administra con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para utilizar en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la vía alternativa del complemento y/o el factor D, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (II).
- La invención también provee el uso de un compuesto de la fórmula (II) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada la vía alternativa del complemento y/o el factor D, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la vía alternativa del complemento y/o el factor D, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (II).
- Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o combinadas con otras moléculas que se sabe que tienen un efecto benéfico sobre la adhesión retinal o el tejido retinal dañado, incluyendo las moléculas capaces hacer la reparación y regeneración del tejido y/o de inhibir la inflamación. Los ejemplos de los cofactores útiles incluyen agentes contra VEGF (tales como un anticuerpo o FAB contra VEGF, por ejemplo, Lucentis o Avastin), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), axoquina (una muteína del factor neurotrófico ciliar (CNTF)), el factor inhibidor de leucemia (LIF), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de crecimiento tipo insulina II, prostaglandina E2, el factor de supervivencia de 30 kD, taurina, y vitamina A. Otros cofactores útiles incluyen los cofactores aliviadores de síntomas, incluyendo los agentes antisépticos, antibióticos, antivirales y antifúngicos, y los analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento combinado con los compuestos de la invención incluyen los agentes conocidos en la materia que tienen la capacidad de modular las actividades de los componentes del complemento.
- Un régimen de terapia combinada puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones en la actividad de la vía de complemento mayores que las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). En algunas formas de realización, la presente invención provee una terapia combinada para la prevención y/o el tratamiento de la AMD u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento, como se describe precedentemente, con un compuesto de la invención y un agente anti-angiogénico, tal como anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastin) o terapia fotodinámica (tal como verteporfina).
- En algunas formas de realización, la presente invención provee una terapia combinada para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, como se describe precedentemente, con un compuesto de la invención y un agente modulador de las células B o de las células T (por ejemplo ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos del mismo, y similares). En particular, para la terapia de esclerosis múltiple, se puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente para esclerosis múltiple (MS) seleccionado a partir de fingolimod, cladribina, tisarbi, laquinimod, rebif, avonex, y similares.
- En una forma de realización, la invención provee el compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II) para utilizar en un método para modular la actividad de la vía alternativa del complemento en un sujeto. La invención además provee el compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II) para utilizar en métodos para modular la actividad de la vía alternativa del complemento en un sujeto por modulación de la actividad del Factor D.
- En una forma de realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II) o cualquier subfórmula del mismo, para utilizar como un medicamento.
- En una forma de realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II), o cualquier subfórmula del mismo, para utilizar en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por la activación del complemento. En particular, la invención provee un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II), o cualquier subfórmula del mismo, para utilizar en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación de la vía alternativa del complemento.
- En una forma de realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (II), o subfórmula del mismo para utilizar en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto caracterizada por la activación del sistema del complemento. Más en particular, la invención provee los compuestos que se proveen en la presente para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se caracteriza por sobreactivación de la vía alternativa del complemento o el bucle de amplificación de C3 de la vía alternativa. En

determinadas formas de realización, el uso es para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se selecciona entre enfermedades de retina (tal como degeneración macular relacionada con la edad).

La presente invención provee los compuestos de la invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con aumento en el complemento. En determinados aspectos, los compuestos de la invención para utilizar se proveen para el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad aumentada del bucle de amplificación de C3 de la vía del complemento. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención para utilizar se proveen para el tratamiento o para prevenir enfermedades mediadas por complemento en donde la activación del complemento es inducida por interacciones de antígeno-anticuerpo, mediante un componente de una enfermedad autoinmunológica, o por daño isquémico.

- 10 En una forma de realización específica, la presente invención provee los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento o la prevención de AMD. En ciertas formas de realización, los pacientes que actualmente sean asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento o en la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) seleccionados a partir de formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

El compuesto de la fórmula (II) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la AMD, para prevenir el progreso de la AMD temprana hasta las formas avanzadas de AMD, incluyendo AMD neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la AMD u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la AMD, y para mejorar la visión perdida debido a AMD previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el VEGF para el tratamiento de los pacientes con AMD neovascular, o para la prevención de la AMD neovascular. La presente invención provee además compuestos de la invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

En algunas formas de realización, la presente invención provee compuestos de la invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento. Los ejemplos de las enfermedades o los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica posterior a reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son las enfermedades y los trastornos pulmonares, tales como disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome antifosfolípidos.

- 60 En una forma de realización específica, la presente invención provee los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, en donde esta enfermedad o

trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermolisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una forma de realización específica, la presente invención provee los compuestos de la invención para uso en el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, a título enunciativo no taxativo, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una forma de realización específica, la presente invención provee compuestos de la invención para usar en el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

En una forma de realización específica, la presente invención provee los compuestos de la invención para usar en la reducción de la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprenda un material capaz de provocar por lo menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, a título enunciativo no taxativo, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, a título enunciativo no taxativo, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

Los siguientes ejemplos tienen como intención ilustrar la invención y no deben ser interpretados como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones son realizadas a presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (es decir entre 20 y 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida es confirmada por métodos analíticos estándares, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas que se utilizan son aquellas convencionales en el arte.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son los que pueden obtenerse comercialmente o que pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona con experiencia normal en el arte (Houben-Weil 4ta Ed. 1952, Methods of Organic Shyntesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona con experiencia normal en el arte como se muestra en los siguientes ejemplos.

40 Entre ellos pueden usarse los siguientes ensayos *in vitro*

Ensayo de factor D del complemento humano: Método 1

Se incuba factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado usando métodos estándares) a concentración 10 nM con el compuesto de ensayo a diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en solución amortiguadora de pH Hepes 0.1 M, pH 7.5, que contiene MgCl₂ 1 mM, NaCl 1 M y 0.05 % de CHAPS. Se agrega un sustrato sintético Z-Lys-tiobencilo y 2,4-dinitrobencenesulfonil-fluoresceína a concentraciones finales de 200 μM y 25 μM, respectivamente. Se registra el aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y emisión de 535 nm en un espectrofluorímetro de microplacas. Se calculan los valores de IC₅₀ a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D del complemento como una función de la concentración del compuesto de ensayo.

50 Ensayo de factor D del complemento humano: Método 2

Se incuba el Factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado usando métodos estándares) a una concentración de 10 nM con el compuesto de ensayo a diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS 0.1 M pH 7.4 que contiene MgCl₂ 7.5 mM y 0.075% (peso en volumen) de CHAPS. Se agregó el complejo sustrato factor de veneno de cobra y factor D del complemento humano a una concentración final de 200 nM. Luego de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción enzimática por agregado de

solución amortiguadora de pH de carbonato de sodio 0.1 M pH 9.0 que contiene NaCl 0.15 M y EDTA 40 mM. El producto de la reacción, Ba, se cuantificó mediante un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D como una función de la concentración del compuesto de ensayo.

5 EJEMPLOS

Aunque los siguientes Ejemplos representan formas de realización preferidas de la invención, sirven para ilustrar la misma sin limitar su alcance.

Abreviaturas:

AcOH ácido acético

10 aq. acuoso

c-hexano ciclohexano

DAST trifluoruro de dietilaminoazufre

DBU 1,8-Diazabiciclo[5.1.0]octano-2

DEAD azodicarboxilato de dietilo

15 DIPEA N,N-diisopropiletilamina

DIBALH hidruro de diisobutilalumino

DMAP 4-dimetilaminopiridina

DME dimetil éter

DMF dimetilformamida

20 DMSO dimetilsulfóxido

DPPA difenilfosforil azida

EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida

Éter/ Et₂O dietiléter

Et₃N trietilamina

25 EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

Caudal caudal

h hora(s)

HBTU tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

30 HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento

iPrOH isopropanol

L litro(s)

LAH Hidruro de aluminio y litio

	LC-MS	Cromatografía líquida/Espectrometría de masas
	MeI	yoduro de metilo
	MeOH	metanol
	MesCl	Cloruro de mesilo
5	min	minuto(s)
	ml	mililitro
	MS	Espectrometría de masas
	NaH	hidruro de sodio
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
10	Pd/C	paladio sobre carbón
	Prep.	Preparativa
	Rf	factor de retención
	RP	fase reversa
	RT	temperatura ambiente
15	sat.	saturado
	TBAF	fluoruro de tetra-butilamonio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa delgada
20	T3P	anhidruro propilfosfónico
	tr	tiempo de retención
	UPLC	cromatografía líquida de rendimiento ultra alto
	Marcas comerciales	
	Celite = Celite® (The Celite Corporation) = coadyuvante de filtración basado en tierra de diatomeas	
25	Nucleosil =	Nucleosil®, marca comercial de Machery & Nagel, Düren, FRG de materiales para HPLC
	PL Tiol Cartridge =	Stratosphere® SPE, PL-Tiol MP SPE+, 500mg por tubo de 6 ml, 1.5 mmol (nominal)
	Las temperaturas se miden en grados Celsius. A no ser que se indique otra cosa, las reacciones se llevaron a cabo a la temperatura ambiente.	
30	Separador de fases: Separador de fases Biotage - Isolute (Parte N° 120-1908-F para 70 ml y Parte N° 120- 1909-J para 150 ml)	
	Condiciones de TLC: Los valores de las Rf para la TLC se miden en 5 x 10 cm placas para TLC, gel de sílice F254, Merck, Darmstadt, Alemania.	

Condiciones de las HPLC:

Las HPLC se llevaron a cabo usando un instrumento Agilent de las series 1100 o 1200. Los espectros de masas y las LC/MS se determinaron usando un instrumento Agilent de la serie 1100.

5 Waters Symmetry C18, 3.5 μ m, 2.1x50mm, 20-95% de CH₃CN/H₂O/3.5 min, 95% de CH₃CN/2 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1 % de TFA, caudal: 0.6 ml/min

Waters Sunfire C18, 2.5 μ m, 3x30mm, 0-10% en 0.5 min, 10-98% de CH₃CN en H₂O en 2.5 min, 98% de CH₃CN en H₂O durante 0.7 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1 % de TFA, caudal: 1.4 ml/min

Agilent Eclipse XDB-C18; 1.8 μ m; 2.1 x30mm 20-100% de CH₃CN/H₂O/3 min, 100% de CH₃CN/0.75 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1% de TFA, caudal: 0.6 ml/min

10 Agilent Eclipse XDB-C18; 1.8 μ m; 2.1x30mm 5-100% de CH₃CN/H₂O/3 min, 100% de CH₃CN/0.75 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1 % de TFA, caudal: 0.6 ml/min

Agilent Eclipse XDB-C18, 1.8 μ m, 4.6x50mm, 5-100% de CH₃CN/H₂O/6 min, 100% de CH₃CN/1.5 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1 % de TFA, caudal: 1 ml/min

15 f: Waters X-Bridge C18, 2.5 μ m, 3x50mm, 10-98% de CH₃CN/H₂O/8.6 min, 98% de CH₃CN/H₂O/1.4 min, CH₃CN y H₂O donde ambas contenían NH₄OH 0.73 mM, caudal: 1 ml/min, T = 30°C

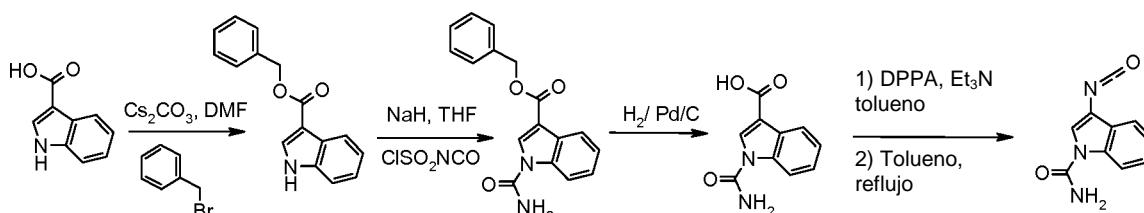
g: UPLC/MS: Waters Acquity; columna de UPLC: Waters Acquity HSS T3; 1,8 μ m; 2.1x50mm 2-98% de CH₃CN/H₂O/1.4 min, H₂O que contenía 0.05% de HCOOH + NH₄OAc 3.75 mM y CH₃CN que contenía 0.04% de HCOOH, caudal: 1.4 ml/min.

20 h: Waters X-Bridge C18 2.5 μ m 3x30mm, 10-98% de CH₃CN/H₂O/3 min, 98% de CH₃CN/0.5 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1 % de TFA, caudal: 1.4 ml/min, T = 40°C

g: Waters X-Bridge C18, 2.5 μ m, 3x50mm, 10-98% de CH₃CN/H₂O/8.6 min, 98% de CH₃CN/1.4 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1 % de TFA, caudal: 1.4 ml/min, temperatura 40°C

Parte A: Síntesis de bloques de construcción aromáticos o heteroromáticos sustituidos:

Esquema A1: Preparación de amida del ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico



25 Éster bencílico del ácido 1H-Indol-3-carboxílico

A una solución de ácido 1H-indol-3-carboxílico (5 g, 31 mmol) en DMF (70 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C se le agregó carbonato de cesio (11 g, 31 mmol) y bromuro de bencilo (4.05 ml, 34.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 48 h y se vertió en agua. Se le agregó EtOAc y se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en Et₂O y el precipitado que se obtuvo como resultado se separó por filtración para dar el compuesto del título. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0.55; MS (LC-MS): 252.1 [M+H]⁺, 274.0 [M+Na]⁺, 525.1 [2M+Na]⁺, 250.1 [M-H]⁻; tR (condiciones de HPLC a) 3.77 min.

Éster bencílico del ácido 1-Carbamoil-1H-Indol-3-carboxílico

35 A una solución de éster bencílico del ácido 1H-indol-3-carboxílico (3.5 g, 13.9 mmol) en THF (70 ml) a 5°C, se le agregó NaH (60 % en mineral aceite, 557 mg, 13.9 mmol). Se agitó la mezcla a 5°C durante 30 min antes de agregar lentamente gota a gota isocianato de clorosulfonilo (2.42 ml, 27.9 mmol) manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C. La solución de color amarillo pálido se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 3.5 h. Se le agregó ácido acético (22.5 ml) (exotérmica), y la solución que se obtuvo como resultado se agitó a la temperatura

ambiente durante 1.5 h antes de agregar hielo y agua (100 ml). La suspensión blanca y espesa se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min y el precipitado se separó por filtración, se recogió en MeOH y se separó por filtración nuevamente para dar el compuesto que se deseaba. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 5.38 (s, 2H).

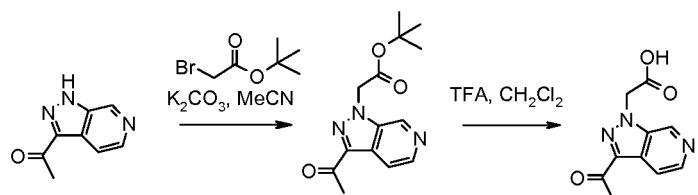
5 ácido 1-carbamoyl-1H-indol-3-carboxílico

Se disolvió éster bencílico del ácido 1-Carbamoyl-1H-Indol-3-carboxílico (1.33 g, 4.52 mmol) en una mezcla de DMF/THF 1:1 (28 ml), se le agregó Pd/C (10 %, 250 mg) y la solución se desgaseó 3 veces para reemplazar al aire por nitrógeno y luego al nitrógeno por hidrógeno. La mezcla de reacción se continuó agitando bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche y se separó el catalizador usando un lecho de Celite y se lavó con THF. Los solventes se concentraron bajo alto vacío para dar un sólido amarillo que se recogió en Et₂O y se separó por filtración para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 12.6 (m, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H).

Amida del ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico

A una suspensión de ácido 1-carbamoyl-1H-indol-3-carboxílico (1.31 g, 6.42 mmol) en tolueno (30 ml, en vez de tolueno también se puede utilizar CH₂Cl₂) bajo nitrógeno se le agregó Et₃N (893 μ l, 6.42 mmol). Luego de 15 min se le agregó DPPA (1.54 ml, 6.42 mmol) y la mezcla de reacción se continuó agitando a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el solvente, el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y el precipitado se separó por filtración para dar el intermediario de acil azida (565 mg). Se agregó tolueno (20 ml) y la suspensión se llevó a refljo durante 1.5 h bajo atmósfera de nitrógeno hasta la desaparición de la acil azida observada por TLC. Se concentró el tolueno al vacío y el isocianato que se deseaba se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.39 (bs, 2H).

Esquema A2: Preparación de ácido 2-(3-Acetyl-1H-indazol-1-il)acético



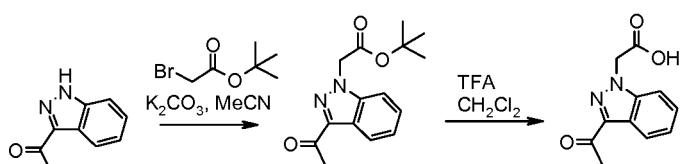
2-(3-acetyl-1H-indazol-1-il)acetato de tert-butilo

25 A una solución de 1-(1H-indazol-3-il)etanona [4498-72-0] (2 g, 12.46 mmol) en CH₃CN (50 ml) se le agregó K₂CO₃ (3.97 g, 28.7 mmol) y 2-bromoacetato de tert-butilo (2.58 ml, 17.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con CH₃CN y el filtrado se concentró al vacío. El material que se obtuvo de esa manera se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. MS: 275 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 3.78 min.

30 ácido 2-(3-Acetyl-1H-indazol-1-il)acético

A una solución de 2-(3-acetyl-1H-indazol-1-il)acetato de tert-butilo (4 g, 12.4 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) se le agregó TFA (15 ml, 195.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se diluyó con CH₂Cl₂ y MeOH, y los compuestos se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar el compuesto del título: MS: 219 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 2.78 min.

35 Esquema A3: Preparación de trifluoroacetato del ácido (3-Acetyl-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético



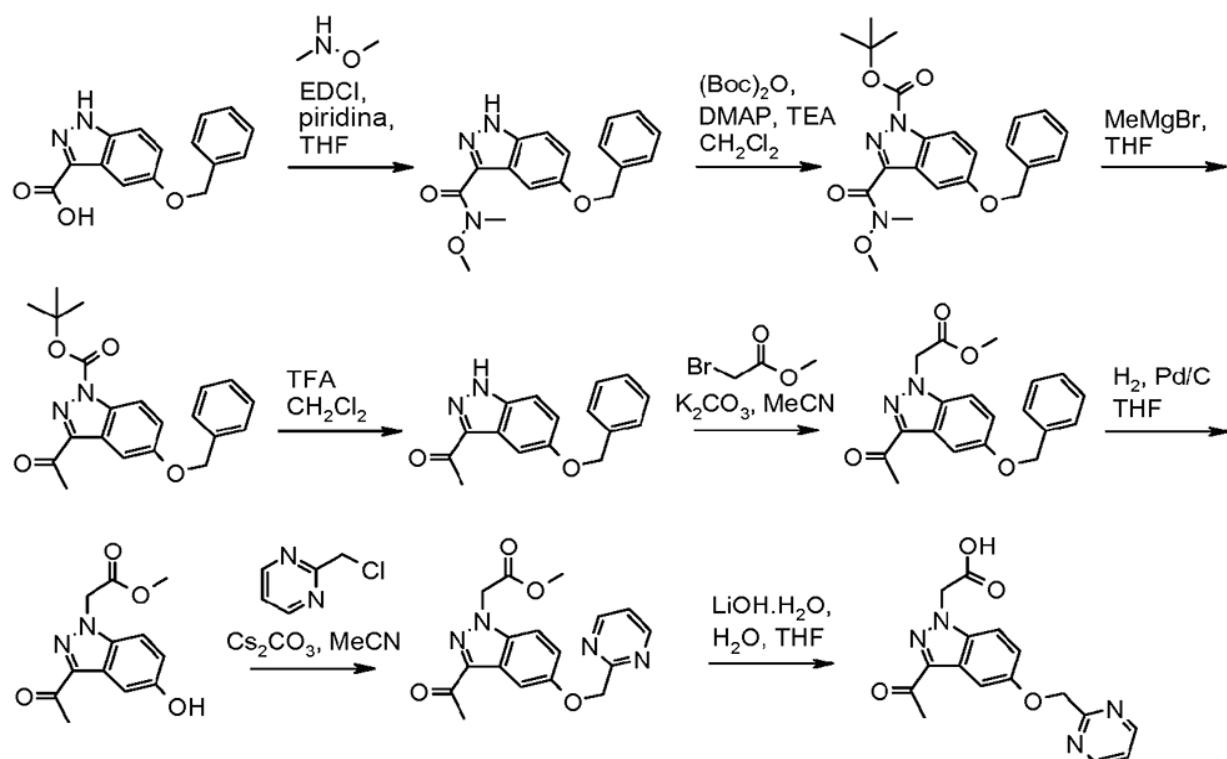
éster tert-butílico del ácido (3-Acetyl-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético

A una solución de 1-(1 H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)-etanona (Sphinx Scientific laboratory LLC, número de catálogo: PPY-1-CS01) (2.45 g 14.44 mmol) en CH₃CN (50 ml) se le agregaron carbonato de potasio (3.99 g, 28.9 mmol) y bromoacetato de tert-butilo (2.34 ml, 15.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla cruda se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:0 a 0:1) para dar el compuesto del título. TLC, R_f (EtOAc) = 0.7; MS: 276 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC c): 2.06 min.

5 Trifluoroacetato del ácido (3-Acetyl-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético

10 El compuesto del título se preparó a partir de éster tert-butílico del ácido (3-acetyl-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético de una manera similar a la que se describe en el paso B Esquema A2 para la preparación de ácido 2-(3-Acetyl-1H-indazol-1-il)acético. MS: 220 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC c): 0.69 min.

Esquema A4: Preparación de ácido 2-(3-Acetyl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético



5-(Benciloxi)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita por F. Crestey y col., Tetrahedron 2007, 63, 419-428. Al ácido 5-(benciloxi)-1H-indazol-3-carboxílico [177941-16-1] (3.50 g, 13.1 mmol) en THF (70 ml) se le agregó N,O-dimetilhidroxilamina (1.40 g, 14.4 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C antes de agregar piridina (2.30 ml, 28.7 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 1.5 h, y luego a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron piridina (2.10 ml, 26.1 mmol) y EDCI (5.00 g, 26.1 mmol) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se le agregó agua seguido de la extracción (x3) con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (separador de fases) y se concentró para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 312.0 [M+H]⁺, 334.0 [M+Na]⁺, 645.1 [2M+Na]⁺, 310.0 [M-H]⁻; tR (condiciones de HPLC e): 4.44 min.

20 5-(benciloxi)-3-(metoxi(metil)carbamoíl)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo

25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita por F. Crestey y col., Tetrahedron 2007, 63, 419-428. A una solución de 5-(benciloxi)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (3.40 g, 10.9 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se le agregó DMAP (0.13 g, 1.09 mmol), Et₃N (1.67 ml, 12.0 mmol) y Boc-anhidruro (3.80 ml, 16.4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se dejó retornar a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 50 ml de solución acuosa de HCl 0.1 M y agua. La fase orgánica se secó (separador de fases) y se concentró para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 434.0 [M+Na]⁺, 845.0 [2M+Na]⁺; tR (condiciones de HPLC e): 5.79 min.

3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita por F. Crestey y col., Tetrahedron 2007, 63, 419-428. Al 5-(benciloxi)-3-(metoxi(metil)carbamoíl)-1H-indazol-1 -carboxilato de tert-butilo (4.70 g, 11.4 mmol) en THF (60 ml), enfriado a -78°C, se le agregó MeMgBr (solución 3 M en Et₂O, 22.9 ml, 68.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la temperatura se dejó elevar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, los compuestos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentró para dar la mezcla del título que se utilizó sin purificación en el paso siguiente. 1-(5-(Benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona: MS (LC/MS): 267.0 [M+H]⁺, 289.0 [M+Na]⁺, 265.1 [M-H]⁻; tR (condiciones de HPLC e): 4.72 min. 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo: MS (LC/MS): 389.0 [M+Na]⁺, 310.9 [M-tBu]⁺, 267.1 [MBoc]⁺; tR (condiciones de HPLC e): 6.12 min.

1-(5-(Benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona

A la mezcla de 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona (3.80 g, 10.4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le agregó TFA (7.99 ml, 104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 100 ml de solución acuosa de NaOH 2N. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentró para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 267.0 [M+H]⁺, 289.0 [M+Na]⁺, 265.1 [M-H]⁻; tR (condiciones de HPLC e): 4.71 min.

2-(3-acetyl-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona (3.50 g, 13.1 mmol) en CH₃CN (100 ml) se le agregó K₂CO₃ (4.54 g, 32.9 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (1.33 ml, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 90 min. Luego se filtró y el residuo se lavó con CH₃CN. Se evaporaron los compuestos volátiles y la mezcla cruda se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:1 a 1:3) para dar el compuesto del título. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0.64; MS (LC/MS): 339.0 [M+H]⁺, 361.0 [M+Na]⁺; tR (condiciones de HPLC e): 5.09 min.

25 2-(3-acetyl-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A 2-(3-acetyl-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (3.70 g, 10.9 mmol) en THF (80 ml) se le agregó Pd/C (10%, 400 mg). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante toda la noche bajo una atmósfera de H₂. Luego se filtró sobre un lecho de Celite y el residuo se lavó con CH₂Cl₂. Se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 248.9 [M+H]⁺, 271.0 [M+Na]⁺; tR (condiciones de HPLC e): 3.36 min.

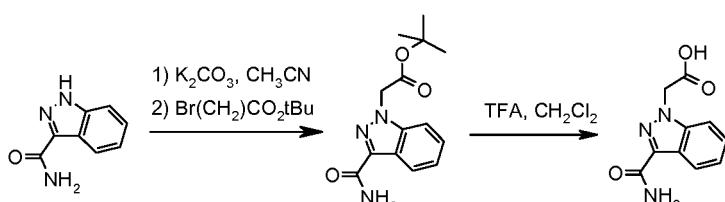
30 2-(3-acetyl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A 2-(3-acetyl-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (1.80 g, 7.25 mmol) en CH₃CN (75 ml) se le agregó clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (1.32 g, 7.98 mmol) y Cs₂CO₃ (5.91 g, 18.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con CH₃CN. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:1 a 1:3). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0.35; MS (LC/MS): 340.9 [M+H]⁺, 363.0 [M+Na]⁺; tR (condiciones de HPLC e): 3.64 min.

ácido 2-(3-Acetyl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético

A 2-(3-acetyl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (1.93 g, 5.67 mmol) en THF (15 ml) y agua (15 ml) se le agregó LiOH·H₂O (0.25 g, 5.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1.5 h. Se evaporaron los compuestos volátiles y el residuo se liofilizó durante toda la noche para dar el compuesto del título como una sal de litio. MS (LC/MS): 327.0 [M+H]⁺, 325.1 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC e): 3.24 min.

Esquema A5: Preparación de ácido (3-Carbamoíl-indazol-1-il)acético



A. 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetato de tert-butilo

A una suspensión de 1H-indazol-3-carboxamida [90004-04-9] (2.00 g, 12.4 mmol) y carbonato de potasio (4.12 g, 29.8 mmol) en CH₃CN (60 ml) se le agregó bromoacetato de tert-butilo (2.20 ml, 14.9 mmol) gota a gota a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 16 horas. Luego se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se filtró, el sólido se lavó con CH₃CN y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. MS (LC/MS): 276.0 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 3.22 min. B. ácido (3-Carbamoil-indazol-1-il)acético

A una solución de 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetato de tert-butilo (3.42 g, 12.4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le agregó TFA (10 ml, 130 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en MeOH y se concentró nuevamente al vacío para dar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 220 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 1.79 min.

ácido (3-Carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)acético

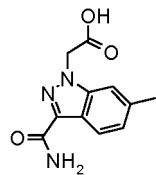


Se preparó a partir de 6-cloro-1H-indazol-3-carboxamida usando los mismos procedimientos que para la preparación de ácido (3-Carbamoil-indazol-1-il)acético. MS (UPLC-MS): 254 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.43 min.

6-cloro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (500 mg, 2.54 mmol), cloruro de amonio (408 mg, 7.63 mmol) y HBTU (1.45 g, 3.82 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó DIPEA (1.33 ml, 7.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en EtOAc, se lavó con HCl 1 N, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 a 8:2). MS (UPLC-MS): 196 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.47 min.

ácido (3-Carbamoil-6-metil-indazol-1-il)acético

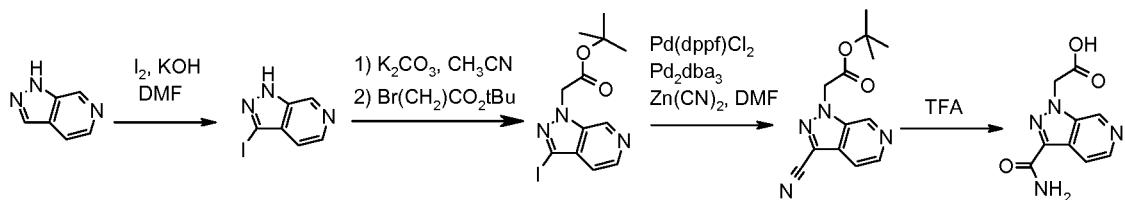


Se preparó a partir de 6-metil-1H-indazol-3-carboxamida usando los mismos procedimientos que para la preparación de ácido (3-Carbamoil-indazol-1-il)acético. MS (UPLC-MS): 234 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.33 min.

6-metil-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-metil-1H-indazol-3-carboxílico (440 mg, 2.50 mmol), cloruro de amonio (401 mg, 7.49 mmol) y HBTU (1.42 g, 3.75 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó DIPEA (1.31 ml, 7.49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en EtOAc, se lavó con HCl 1 N, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 a 8:2). MS (UPLC-MS): 176 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.30 min.

35 Esquema A6: Preparación de ácido 2-(3-Carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético



3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

5 A una solución de 1H-pirazolo[3,4-c]piridina [271-47-6] (4.00 g, 33.6 mmol) en DMF (50 ml) se le agregaron yodo (12.8 g, 50.4 mmol) e hidróxido de potasio (4.70 g, 84.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con tiosulfato de sodio al 10% y agua, luego se extrajo (3x) con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. MS (LC/MS): 246.0 [M+H]+; tR (condiciones de HPLC d): 0.48 min.

2-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo

10 A una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (6.24 g, 22.9 mmol) y carbonato de potasio (7.29 g, 52.7 mmol) en CH3CN (50 ml) se le agregó bromoacetato de tert-butilo (4.06 ml, 27.5 mmol) gota a gota a la temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el sólido se lavó con CH3CN y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (EtOAc/c-hexano 1:4, a 1:2, a 1:1) para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 360.0 [M+H]+; tR (condiciones de HPLC d): 2.93 min.

15 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo

una mezcla de 2-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo (3.76 g, 10.5 mmol), Zn(CN)2(1.35 g, 11.5 mmol), Pd(dppf)Cl2(855 mg, 1.05 mmol), Pd2dba3(959 mg, 1.05 mmol), agua (4 ml) y DMF (30 ml) se agitó a 100°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego sucesivamente se lavó con agua, NaHCO3 sat. aq. (2x) y salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (EtOAc/c-hexano 1:1 luego 100% EtOAc). MS (LC/MS): 259.0 [M+H]+; tR (condiciones de HPLC k): 3.10 min. La elución adicional de la columna con CH2Cl2/MeOH 8:2 y subsiguiente purificación por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, 5 µm, 40x250 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 5-100% de CH3CN/H2O/20 min, 100% de CH3CN/2 min, CH3CN y H2O que contenía 0.1% de TFA) dio 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo como un producto secundario. MS (LC/MS): 277.0 [M+H]+; tR (condiciones de HPLC d): 2.39 min.

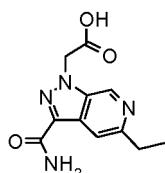
ácido 2-(3-Carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético

30 Una solución de 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo (663 mg, 2.40 mmol) en TFA (6 ml) se sometió a irradiación con microondas a 140°C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en MeOH y los compuestos volátiles se eliminaron nuevamente al vacío. MS: 221.0 [M+H]+; tR (condiciones de HPLC d): 0.23 min.

A partir de 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato tert-butilo:

35 A una solución de 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo (663 mg, 2.40 mmol) en CH2Cl2 (20 ml) se le agregó TFA (10 ml, 130 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en MeOH y los compuestos volátiles se eliminaron nuevamente al vacío para dar el compuesto del título.

ácido (3-Carbamoil-5-etil-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il)acético



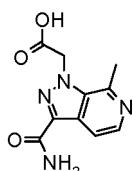
se preparó a partir de 5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina usando los mismos procedimientos que para la preparación de ácido 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético. MS (LC-MS): 249 [M+H]+; tR (condiciones de HPLC d):

0.49 min.

5-Etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

Se agregó trietilaluminio (21.7 ml, 40.4 mmol, solución al 25 % en peso en tolueno) a una solución agitada vigorosamente de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina [929617-35-6] (4.00 g, 20.2 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1.17 g, 1.01 mmol) en THF (100 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 60 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NH₄Cl sat. aq. La suspensión que se obtuvo como resultado se filtró, el sólido se lavó con agua y se descartó. El filtrado y los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró bajo presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (EtOAc/c-hexano 50:50, luego 75:25, luego 100:0) para dar el compuesto del título. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0.22; MS (LC-MS): 148 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 0.71 min.

ácido (3-Carbamoíl-7-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético



15 se preparó usando el mismo procedimiento que para la preparación de ácido 2-(3-Carbamoíl-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético comenzando a partir de 7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina. MS (LC-MS): 235 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 0.6 min.

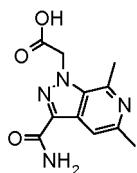
7-Metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

20 Se agregó trimetilaluminio (23.9 ml, 47.8 mmol, 2M en tolueno) a una solución agitada vigorosamente de 7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (3.67 g, 23.9 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1.38 g, 1.19 mmol) en THF (109 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NH₄Cl sat. aq. La suspensión que se obtuvo como resultado se filtró, el sólido se lavó con agua y se descartó. El filtrado y los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró bajo presión reducida para dar 7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC-MS): 134 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 0.25 min.

25 7-Cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

30 Una solución de 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina [133627-45-9] (3.0 g, 21.0 mmol) en ácido acético (300 ml) se trató con una solución de nitrito de sodio (1.45 g, 21.0 mmol) en agua (2.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min luego se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 24 h. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de solución de nitrito de sodio (500 mg, 7.25 mmol) en agua (1 ml) y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el ácido acético bajo presión reducida y la solución acuosa residual se particionó entre EtOAc y NaHCO₃ sat. aq. El sólido insoluble se separó por filtración (secado al vacío; lote 1) y el filtrado orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró al vacío (lote 2). Los dos lotes se combinaron para dar 7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC-MS): 153 [M+H]⁺, tR (condiciones de HPLC d): 0.9 min.

35 Ácido (3-Carbamoíl-5,7-dimetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético



Se preparó a partir de 5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina usando los mismos procedimientos que se describieron para la preparación de ácido 2-(3-Carbamoíl-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético. MS (LC-MS): 249 [M+H]⁺, tR (condiciones de HPLC e): 0.9 min.

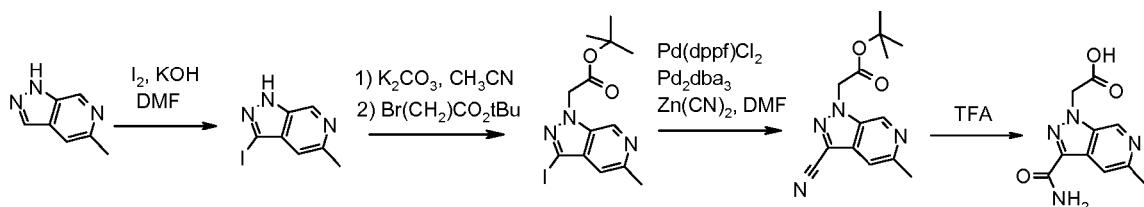
5,7-Dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

A una solución agitada vigorosamente de 7-bromo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (3.65 g, 14.6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (845 mg, 0.73 mmol) en THF (65 ml) se le agregó trimetilaluminio (14.6 ml, 29.3 mmol; 2 M en tolueno) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 60 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución de NH₄Cl sat. aq. La suspensión que se obtuvo como resultado se filtró, el sólido se lavó con agua y se descartó. El filtrado y los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (3x). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró bajo presión reducida para dar 5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC-MS): 148 [M+H]⁺, tR (condiciones de HPLC d): 0.50 min.

10 7-Bromo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

Una solución de 2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-amina [104829-98-3] (4.00 g, 19.9 mmol) en ácido acético (300 ml) se trató con una solución de nitrito de sodio (1.37 g, 19.9 mmol) en agua (2.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min y luego se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 24 h. Se le agregó a la mezcla una cantidad adicional de solución de nitrito de sodio (500 mg, 7.25 mmol) en agua (1 ml) que se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas. El ácido acético se concentró bajo presión reducida y la solución acuosa residual se partió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. aq. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se descartó. Los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secó (separador de fases) y se concentró al vacío para dar 7-bromo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC-MS): 212 [M+H]⁺, tR (condiciones de HPLC d): 2.49 min.

20 Esquema A7: Preparación de ácido (3-Carbamoíl-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético



3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

A una solución de 5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina [76006-06-9] (1.00 g, 7.51 mmol) en DMF (15 ml) se le agregaron yodo (2.86 g, 11.3 mmol) e hidróxido de potasio (1.05 g, 18.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla se diluyó con tiosulfato de sodio al 10% y agua, la suspensión que se obtuvo como resultado se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío. MS (LC/MS): 260.0 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 0.28 min.

2-(3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo

A una suspensión de 3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (1.00 g, 3.86 mmol), y carbonato de potasio (1.28 g, 9.26 mmol) en CH₃CN (40 ml) se le agregó bromoacetato de tert-butilo (0.685 ml, 4.63 mmol) gota a gota a la temperatura ambiente y la mezcla resultante se llevó a refljo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el sólido se lavó con CH₃CN y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. MS (LC/MS): 374.0 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 2.96 min.

35 2-(3-ciano-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo

Una mezcla de 2-(3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo (1.00 g, 2.55 mmol), Zn(CN)₂ (329 mg, 2.55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (208 mg, 0.25 mmol), Pd₂(dba)₃ (233 mg, 0.25 mmol), agua (2.7 ml) y DMF (20 ml) se sometió a irradiación con microondas a 120°C durante 30 min bajo argón. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/c-hexano 1:2 luego 1:1) para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 273.0 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC d): 3.04 min.

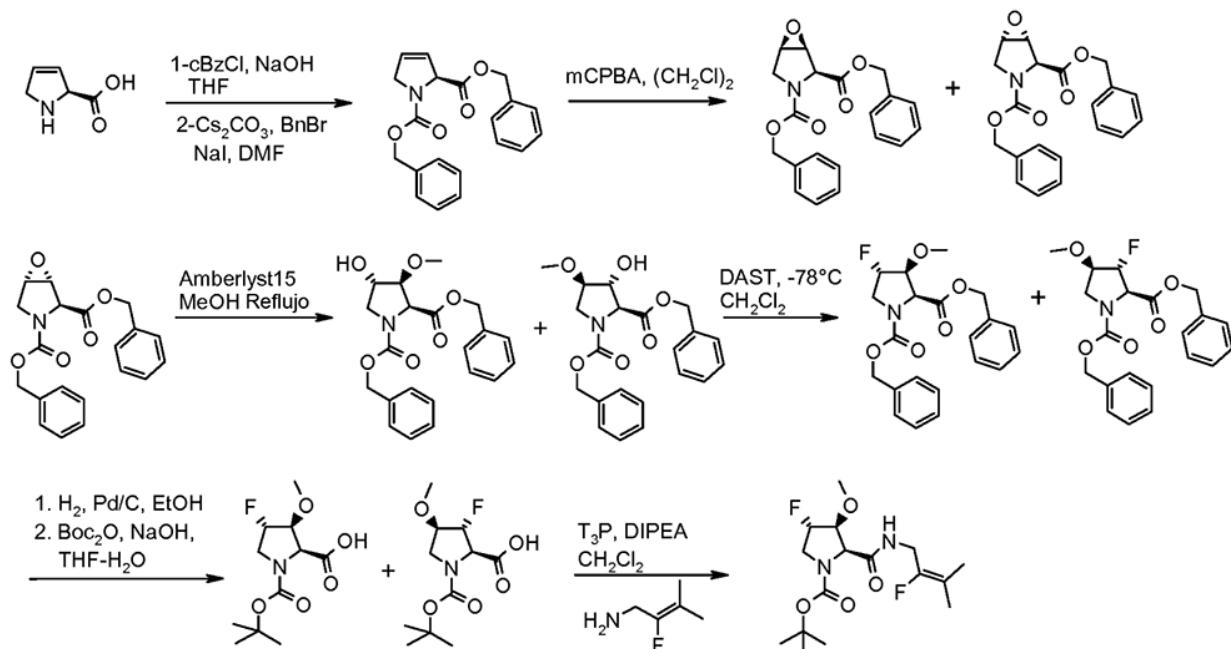
ácido (3-Carbamoíl-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético

Una solución de 2-(3-ciano-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo (250 mg, 0.92 mmol) en TFA (4

ml) se sometió a irradiación con microondas a 140°C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en MeOH y se concentró nuevamente al vacío. MS: 235.0 [M+H]+; tR (condiciones de HPLC d): 0.24 min.

Parte B: Síntesis de bloques de construcción de prolina sustituida:

- 5 Esquema B1: Preparación de éster tert-butílico del ácido (2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoyl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico



A. éster 1-bencílico del ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

- 10 A una solución de ácido (S)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico (15 g, 133 mmol) e hidróxido de sodio (10.6 g, 265 mmol) en THF (150 ml) enfriado a 0°C se le agregó cloruro de bencilo (32.0 ml, 166 mmol). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se le agregó agua y la capa acuosa se extrajo con Et2O (2 x 200 ml), acidificada (6N HCl) y se extrajo con AcOEt (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtró y se concentró. El residuo crudo se utilizó en el paso siguiente sin purificación. MS (UPLC/MS): 248 [M+H]+; tR (condiciones de HPLC b): 1.66 min.

- 15 éster dibencílico del ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

- 20 A una solución de éster 1-bencílico del ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (29.6 g, 120 mmol) en DMF (250 ml) se le agregaron carbonato de cesio (42.9 g, 132 mmol) seguido de bromuro de bencilo (17.09 ml, 144 mmol) y yoduro de sodio (2.15 g, 14.37 mmol) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 48 h. La reacción en la mezcla se detuvo con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano/EtOAc 4:1) para dar el material que se deseaba. MS (UPLC/MS): 338 [MH-Boc]+; tR (condiciones de HPLC b): 2.31 min.

éster dibencílico del ácido (1 S,2S,5R)-6-Oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico y éster dibencílico del ácido (1 R,2S,5S)-6-Oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

- 25 Se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron, 1998, 54, 981-986 a partir de éster dibencílico del ácido (S)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxílico. A una solución de éster dibencílico del ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (7.5 g, 22.23 mmol) en DCE (80 ml) se le agregaron mCPBA (7.67 g, 44.5 mmol) y 4,4'-tiobis(6-tert-butil-m-cresol) (0.797 g, 2.22 mmol). Luego se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante toda la noche. Luego se concentró. El residuo crudo se diluyó en CH2Cl2 (200 ml) y se lavó con una solución acuosa de Na2S2O5 al 5% y con una solución acuosa saturada de NaHCO3. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 8:2) para dar éster dibencílico del ácido (1S,2S,5S)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico: MS (UPLC/MS): 354 [M+H]+, tR (condiciones de HPLC b): 2.24 min y éster dibencílico del ácido (1S,2S,5R)-6-oxa-3-

aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico: MS (UPLC/MS): 354 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 2.15 min.

éster dibencílico del ácido (2S,3S,4S)-4-Hidroxi-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y éster dibencílico del ácido (2S,3R,4R)-3-hidroxi4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

5 A una solución de éster dibencílico del ácido (1R,2S,5S)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (30 g, 85 mmol) en MeOH (150 ml) se le agregó Amberlyst 15 (30 g). La mezcla de reacción se calentó durante toda la noche a 65°C, luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se filtró. El residuo de Amberlyst 15 se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano 100% a EtOAc 100%) para dar una mezcla de los 2 regiosómeros como un aceite amarillo. R_f, TLC (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0.5; MS (UPLC/MS): 386.2 [M+H]⁺, 430.2 [M+HCOO]⁻; tR (condiciones de HPLC a): 1.93 min.

10 éster dibencílico del ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y éster dibencílico del ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4- metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

15 Una solución de éster dibencílico del ácido (2S,3S,4S)-4-Hidroxi-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y éster dibencílico del ácido (2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (17.8 g, 46.2 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se enfrió bajo argón a -78°C y se le agregó DAST (12.2 ml, 92 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y también se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y la reacción se detuvo cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 0:10) dio una mezcla de los 2 regiosómeros como un sólido amarillo. R_f, TLC (EtOAc) = 0.5; MS (UPLC/MS): 388.3 [M+H]⁺, 405.3 [M+NH₄]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 2.15 min.

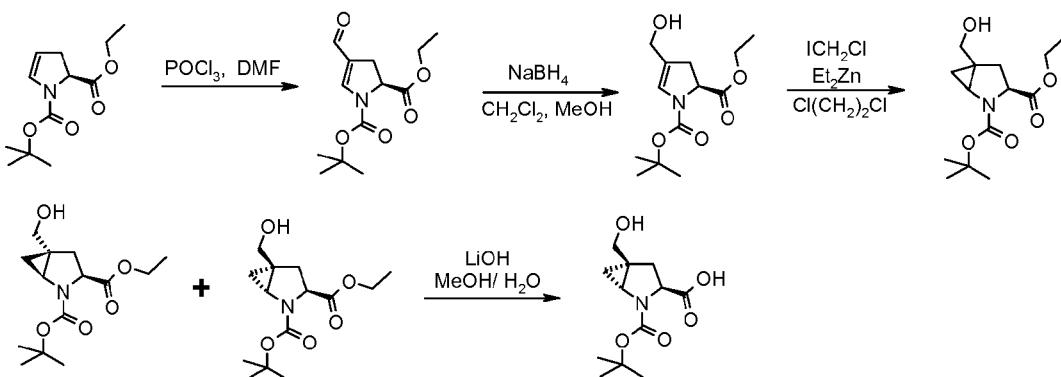
20 éster 1-tert-butílico ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y éster 1-tert-butílico del ácido (2R,3R,4R)-3-Fluoro4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

25 A una solución de éster dibencílico del ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y éster dibencílico del ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (13.6 g, 35.1 mmol) en MeOH (110 ml) se le agregó Pd/C 10% (1.3 g). La mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (desgaseando 3 veces para reemplazar al aire por nitrógeno y luego al nitrógeno por hidrógeno) y se agitó durante 16 horas. La mezcla se puso bajo una atmósfera de nitrógeno y se separó el catalizador usando un lecho de Celite y se lavó con MeOH. Luego de concentrar, el residuo se disolvió en una mezcla de THF (110 ml) y agua (55 ml) luego se le agregaron NaOH aq. 1 N (70.2 ml) y anhidruro de Boc (16.3 ml, 70.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 72 h. Luego de concentrar, el residuo crudo se disolvió en agua y se extrajo dos veces con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH = 1 por agregado de HCl 2N y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar la mezcla de regiosómeros que se deseaba que se utilizó sin más purificación en el paso siguiente. R_f, TLC (EtOAc) = 0.1; MS (UPLC/MS): 264 [M+H]⁺.

30 G. éster tert-butílico del ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-3-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico

35 A una solución de éster 1-tert-butílico ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y éster 1-tert-butílico del ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (200 mg, 0.76 mmol), clorhidrato de 2-fluoro-3-metil-but-2-enilamina (179 mg, 0.84 mmol) y T3P (50% en EtOAc, 0.671 ml, 1.14 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le agregó DIPEA (0.398 ml, 2.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 1:1) para dar éster tert-butílico del ácido (2S,3S,4S)-4-fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-3-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico: MS (UPLC/MS): 349 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.75 min.

40 45 Esquema B2: Preparación de éster 2-tert-butílico del ácido del (1S,3S,5S)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico



Diéster 1-tert-butílico y 2-étílico del ácido (S)-4-Formil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

Se agregó POCl_3 (7.59 ml, 83 mmol) en 25 min a 0°C bajo una atmósfera de N₂ a DMF (6.39 ml, 83 mmol) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó CH_2Cl_2 seco (150 ml) a 0°C, seguido de una solución de diéster 1-tert-butílico y 2-étílico del ácido (S)-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (10 g, 41.4 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). Se agitó la mezcla 30 min a la temperatura ambiente hasta completar la reacción. Luego se vertió lentamente en una solución acuosa enfriada con hielo de NaOH 10 N (150 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x2), con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 9:1) para dar el material que se deseaba como un aceite amarillo. Rf, TLC (c-hexano/EtOAc 4:1) = 0.2; MS (UPLC-MS): 270 [M+H]⁺, 170 [M-Boc]⁻; tR (condiciones de HPLC b): 1.93 min.

diéster 1-tert-butílico y 2-étílico del ácido (S)-4-Hidroximetil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

Una solución de diéster 1-tert-butílico y 2-étílico del ácido (S)-4-formil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (3.32 g, 12.3 mmol) en CH_2Cl_2 (51.4 ml) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó NaBH_4 sólido (1 g, 24.7 mmol) por porciones manteniendo la temperatura a -78°C. Se agregó MeOH (25.7 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó alcanzar los 0°C y se agitó una hora y media a 0°C. La reacción en la mezcla se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 1:1 a EtOAc) para dar el material que se deseaba como un aceite amarillo. Rf, TLC (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0.30; MS (UPLC-MS): 272.2 [M+H]⁺, 316 [M+HCOO]⁻; tR (condiciones de HPLC b): 1.74 min.

diéster 2-tert-butílico y 3-étílico del ácido (1R,3S,5S) y (1S,3S,5R)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

A una solución de diéster 1-tert-butílico y 2-étílico del ácido (S)-4-Hidroximetil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (1.12 g, 4.13 mmol) en CH_2Cl_2 (115 ml) bajo argón a -20°C se le agregaron lentamente dietilcinc (1 M en hexanos, 8.26 ml, 8.26 mmol) y diiodometano (0.73 ml, 9.08 mmol) y la mezcla de reacción se continuó agitando a -10°C durante 2 h. Se volvieron a agregar dietilcinc (1 M en hexanos, 8.26 ml, 8.26 mmol) y diiodometano (0.73 ml, 9.08 mmol) y la mezcla de reacción se continuó agitando a -10°C durante 2 h hasta completar la reacción. Se agregó lentamente (exotérmica) una solución de NH₄Cl sat. aq. a -20°C seguido de CH_2Cl_2 . Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x2). A las fases orgánicas combinadas se les agregaron unos pocos cristales de Na_2S y agua (proporción $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 20:1) y la mezcla bifásica se agitó durante 30 min. Se agregó agua, se separaron las capas, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar una mezcla de diastereoisómeros. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:1) para dar una mezcla de diastereoisómeros (4:6 (1R,3S,5S)/(1S,3S,5R)). Los dos diastereoisómeros se separaron por HPLC quirial preparativa (columna: 8 SMB columns Chiralpak AD, 20 um, 250 x 30 mm; eluyente: heptano-EtOH 80:20) para dar diéster 2-tert-butílico y 3-étílico del ácido (1R,3S,5S)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico: tR (Chiralpak AD-prep, 20 uM, 250 x 4.6 mm, n-heptano/EtOH 80/20, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6.94 min y diéster 2-tert-butílico y 3-étílico del ácido (1S,3S,5R)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico: tR (Chiralpak AD-prep, 20 uM, 250 x 4.6 mm, n-heptano/EtOH 80/20, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 4.20 min.

D. éster 2-tert-butílico del ácido (1R,3S,5S)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

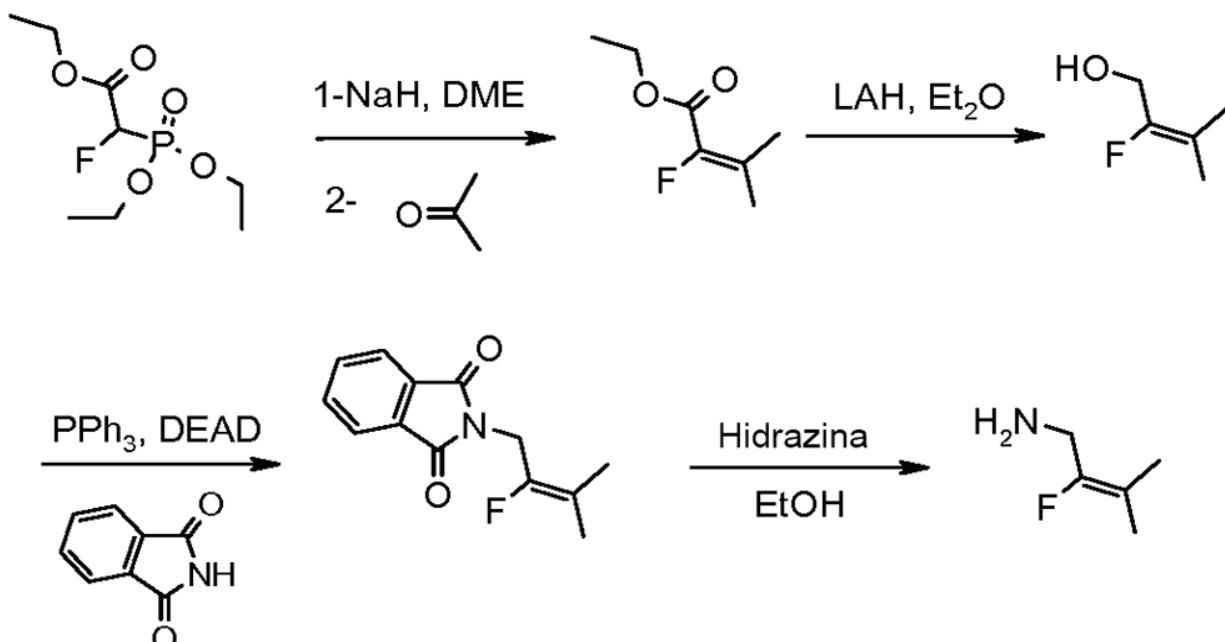
A diéster 2-tert-butílico y 3-étílico del ácido (1R,3S,5S)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (100 mg, 0.31 mmol) en THF (1.5 ml) y H₂O (0.15 ml) a 0°C se le agregó NaOH (1 M en agua, 0.63 ml, 0.63 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente y se vertió en KHSO₄ al 10% (hasta pH 1), Se le

agregó EtOAc y se separaron las capas (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo crudo se utilizó sin más purificación en el paso siguiente. MS (HPLC/MS): 256.2 [M-H]⁻, 258.3 [M+H]⁺, 280.3 [M+Na]⁺, 200.2 [MH-tBu]⁺, 515.5 [2M+H]⁺, 537.4 [2M+Na]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.28 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.5 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.41 y 1.33 (2 s, 9H), 0.79 (m, 1H), 0.67 (m, 1H).

5

Parte C: Síntesis de bloques de construcción de alquilamina sustituida:

Esquema C1: Preparación de clorhidrato de 2-Fluoro-3-metil-but-2-enilamina



éster etílico del ácido 2-Fluoro-3-metil-but-2-enoico

10 A una solución de hidruro de sodio (2.72 g, 68.1 mmol) en DME (35 ml) a 0°C se le agregó 2-(diacetoxifosforilo)-2-fluoroacetato de etilo (15 g, 61.9 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 20°C. Luego se agregó acetona (6.82 ml, 93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 90°C. La mezcla se diluyó con Et₂O, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título. tR (condiciones de HPLC b): 1.81 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.20 (q, 2H), 2.06 (d, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.24 (t, 3H).

15

2-Fluoro-3-metil-but-2-en-1-ol

A una solución de LAH en Et₂O (4M, 7.90 ml, 31.6 mmol) a 20°C se le agregó éster etílico del ácido 2-fluoro-3-metil-but-2-enoico (4.2 g, 28.7 mmol) en Et₂O (100 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 20°C y se detuvo la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con Et₂O, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.94 (m, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 1.62 (d, 3H), 1.59 (d, 3H).

20

2-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enil)isoindol-1,3-diona

A una solución de 2-fluoro-3-metil-but-2-en-1-ol (2.7 g, 25.9 mmol), ftalimida (4.58 g, 31.1 mmol) y PPh₃ (10.20 g, 38.9 mmol) en THF (60 ml) a 20°C se le agregó DEAD (16.42 ml, 41.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 20°C. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 7:3) para dar el compuesto del título. tR (condiciones de HPLC b): 1.81 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.91-7.83 (m, 4H), 4.41 (d, 2H), 1.79 (d, 3H), 1.60 (t, 3H).

25

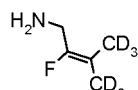
clorhidrato de 2-fluoro-3-metil-but-2-enilamina

30

A una solución de 2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enil)isoindol-1,3-diona (2.1 g, 7.92 mmol) en EtOH (30 ml) a 20°C se le agregó hidrazina (0.408 ml, 8.32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 20°C. La mezcla se filtró

y se le agregó HCl 4N en Dioxano al filtrado, que se concentró y se secó bajo alto vacío. El producto crudo se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 3.76-3.63 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.65 (d, 3H).

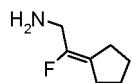
clorhidrato 2-Fluoro-3-Di-(trideutero-metil)alilamina



5

El compuesto del título se preparó a partir de acetona hexadeuterada usando el mismo procedimiento que se describió para la preparación de clorhidrato de 2-fluoro-3-metil-but-2-enilamina. tR (condiciones de HPLC g): 0.42 min.

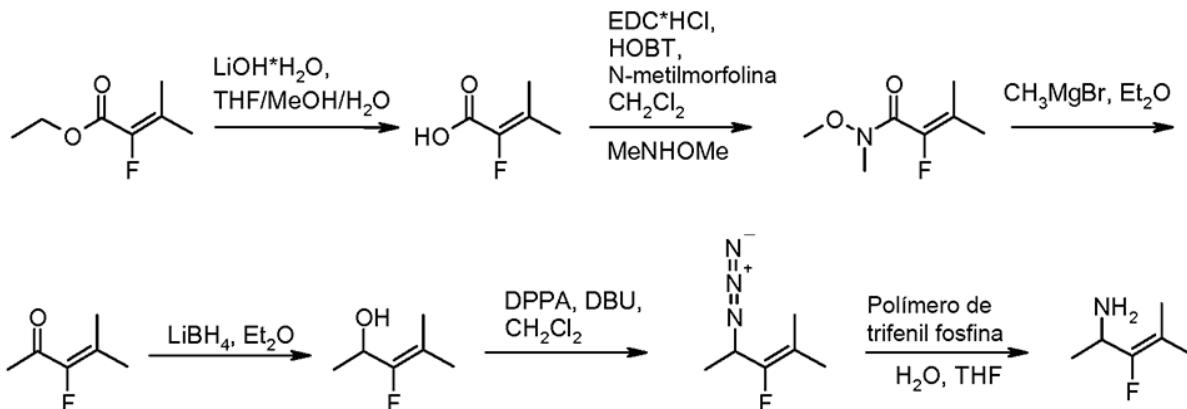
clorhidrato 2-Ciclopentilideno-2-fluoro-etilamina



10

El compuesto del título se preparó a partir de ciclopantanona usando el mismo procedimiento que se describió para la preparación de clorhidrato de 2-fluoro-3-metil-but-2-enilamina. MS (HPLC/MS): 130 [M+H] $^+$; tR (g): 0.42 min.

Esquema C2: Preparación de (R-S)-2-Fluoro-1,3-dimetil-but-2-enilamina (racémica)



15

ácido 2-Fluoro-3-metil-but-2-enoico

A una solución de 2-fluoro-3-metilbut-2-enoato de etilo (2.68 g, 18.34 mmol) en THF (40 ml)/ MeOH (20 ml)/ Agua (20 ml) se le agregó LiOH*H₂O (0.769 g, 18.34 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 60 h y se concentró parcialmente bajo presión reducida. La mezcla de reacción restante se acidificó a pH 1 por agregado de HCl 1 N y subsiguientemente se extrajo con CH₂Cl₂ (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. MS (UPLC/MS): 117 [M-H] $^-$; tR (condiciones de HPLC g): 0.53 min.

20

metoxi-metil-amida del ácido 2-Fluoro-3-metil-but-2-enoico

A una solución de ácido 2-fluoro-3-metilbut-2-enoico (2.11 g, 17.87 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se le agregaron sucesivamente N,O-dimetilhidroxilamina (1.20 g, 19.65 mmol), EDC*HCl (3.77 g, 19.65 mmol) y HOBT (1.368 g, 8.93 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se le agregó N-methylmorpholina (5.89 ml, 53.6 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. La reacción en la mezcla se detuvo con agua y sucesivamente se extrajo con ácido cítrico (solución aq. 0.5 M), NaHCO₃ (solución aq. al 5%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. MS (UPLC/MS): 162 [M+H] $^+$; tR (condiciones de HPLC g): 0.69 min.

25

3-Fluoro-4-metil-pent-3-en-2-ona

A una solución de metoxi-metil-amida del ácido 2-Fluoro-3-metil-but-2-enoico (1 g, 6.2 mmol) en Et₂O (50 ml) se le agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 4.14 ml, 12.41 mmol) a la temperatura ambiente y bajo una atmósfera de argón. La suspensión se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La reacción en la mezcla se detuvo con agua a 0°C y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y la solución que se obtuvo como resultado se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. tR (condiciones de HPLC g): 0.82 min.

(R,S)-3-Fluoro-4-metil-pent-3-en-2-ol (racémico)

A una solución de 3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-ona (721 mg, 6.21 mmol) en Et₂O (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota LiBH₄ (2 M en THF, 0.776 ml, 1.55 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se le agregó gota a gota una cantidad adicional de LiBH₄ (2M en THF, 0.776 ml, 1.552 mmol) a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Luego se enfrió en un baño de hielo y se agregó agua (10 ml). Se extrajeron las capas y se secó la fase orgánica (separador de fases). Se eliminaron los solventes por destilación a presión normal y el compuesto del título crudo se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. tR (condiciones de HPLC h): 1.09 min.

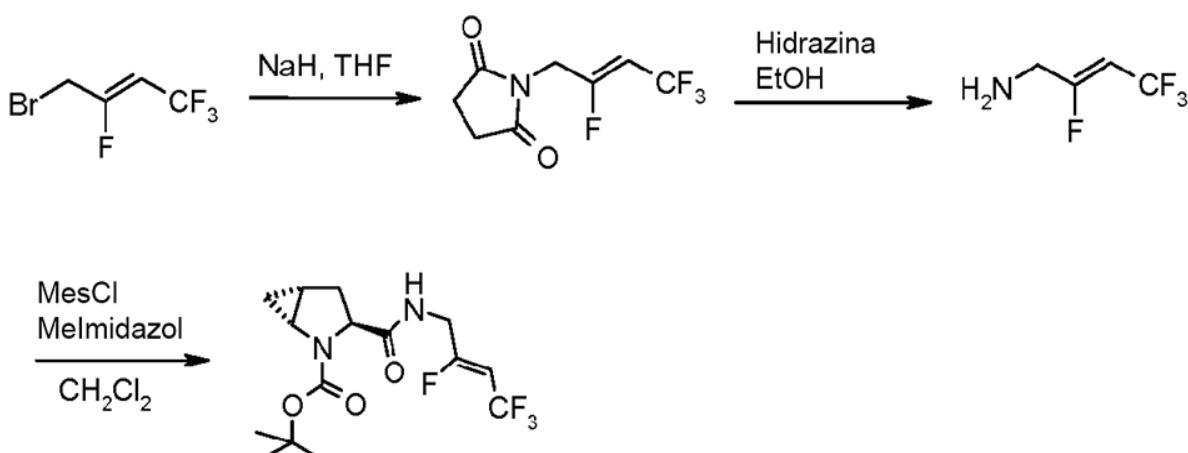
(R, S)-4-Azido-3-fluoro-2-metil-pent-2-eno (racémico)

A una solución de (R,S)-3-fluoro-4-metil-pent-3-en-2-ol (734 mg, 6.21 mmol) y DBU (1.592 ml, 10.56 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le agregó lentamente DPPA (2.089 ml, 8.70 mmol) a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Se le agregó EtOAc y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se secó (separador de fases). La solución que se obtuvo como resultado, que contenía el compuesto del título, se utilizó en el paso siguiente sin purificación. TLC, Rf (c-hexano/EtOAc 8:2) = 0.47.

clorhidrato de (R-S)-2-Fluoro-1,3-dimetil-but-2-enilamina (racémica)

A una solución de 4-azido-3-fluoro-2-metilpent-2-eno (889 mg; 6.21 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se le agregó trifenilfosfina unida a un polímero (1.95 mmol/g, 5.90 g, 31.0 mmol) y agua (0.56 ml, 31.0 mmol). La mezcla se sacudió durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se agregó HCl 1 N, se separaron las capas y se liofilizó la capa acuosa para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.44-4.34 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 1.66 (d, 3H), 1.33 (d, 3H).

Esquema C3: Preparación de (1R,3S,5R)-3-(((Z)-2,4,4,4-tetrafluorobut-2-en-1-il)carbamoyl)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de tert-butilo



(Z)-2-(2,4,4,4-tetrafluorobut-2-en-1-il)isoindolina-1,3-diona

Se agregó ftalimida (213 mg, 1.450 mmol) a una suspensión de NaH (52.2 mg, 2.174 mmol) en THF (10 ml) a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. Se le agregó 4-Bromo-1,1,1,3-tetrafluorobut-2-eno (300 mg, 1.450 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante toda la noche, luego se calentó a refluo durante 5 horas. La reacción se detuvo por agregado de agua y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La mezcla de reacción cruda se

purificó por chromatografía flash en columna con gel de sílice (c-hexano 100% a c-hexano/ EtOAc 75:25) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. TLC, Rf (c-hexano/EtOAc 8:2) = 0.25. MS (UPLC/MS): 288.3 [M+H]⁺, 286.9 [M-H]⁻; tR (condiciones de HPLC h): 2.06 min.

(Z)-2,4,4,4-Tetrafluorobut-2-en-1-amina

5 A una solución de (Z)-2-(2,4,4,4-tetrafluorobut-2-en-1-il)isoindolina-1,3-diona (150 mg, 0.55 mmol) en EtOH (2.8 ml) se le agregó hidrazina (0.54 ml, 2.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH. Al filtrado se le agregó una solución de HCl (1.38 ml, 5.49 mmol) en dioxano y la solución que se obtuvo como resultado se concentró para dar el compuesto del título como una sal clorhidrato cruda (sólido de color beige), que se utilizó sin purificación en el paso siguiente.

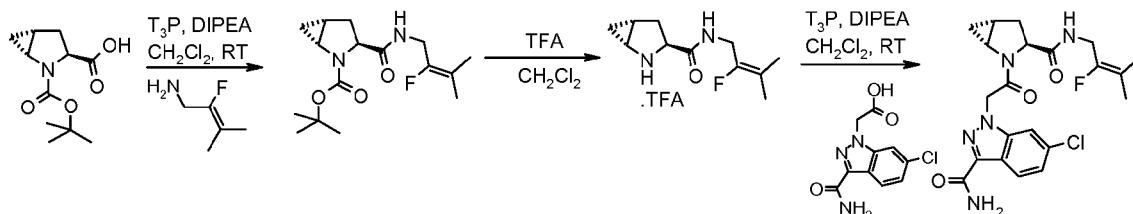
10 3-((Z)-2,4,4,4-tetrafluorobut-2-en-1-il)carbamoíl)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-tert-butilo

Se agregó 1-Metilimidazol (142 ml, 1.80 mmol) a una solución agitada y enfriada con hielo de éster 2-tert-butílico del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (194 mg, 0.855 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó cloruro de metansulfonilo (73.3 ml, 0.941 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min, luego se le agregó una sal clorhidrato (Z)-2,4,4,4-tetrafluorobut-2-en-1-amina (0.171 mmol) y la mezcla se continuó agitando a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se le agregó agua y CH₂Cl₂, separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La mezcla de reacción cruda se purificó por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 OBD, 5 μm, 30x100 mm, eluyente: 20% a 100% de CH₃CN en H₂O en 25 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1 % NH₃ (25% en agua), caudal: 40 ml/min) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC, Rf (EtOAc) = 0.8. MS (UPLC/MS): 353.3 [M+H]⁺, 351.3 [M-H]⁻.

Parte D: Síntesis de ejemplos 1 a 23

Datos de ¹H RMN para compuestos seleccionados que se pueden ver al final de la Parte D.

Esquema D1: Preparación del Ejemplo 1: amida del ácido 6-Cloro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico



25 éster tert-butílico del ácido (1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

30 A una solución de éster 2-tert-butílico del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1.00 g, 4.40 mmol), clorhidrato de 2-fluoro-3-metil-but-2-enilamina (0.965 mg, 4.84 mmol) y T3P (50% en EtOAc, 3.89 ml, 6.60 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le agregó DIPEA (2.31 ml, 13.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El material residual se purificó por chromatografía flash en gel de sílice (c-hexano/ AcOEt 1-0 a 1-1). MS (UPLC/MS): 313 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.79 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.08 (bs, 1H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 1.58 (d, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.33 (m, 9H), 0.70 (m, 1H), 0.34 (m, 1H).

35 Trifluoroacetato de la (2-fluoro-3-metil-but-2-enil)amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

40 A una solución de éster tert-butílico del ácido (1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (170 mg, 0.54 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le agregó TFA (0.419 ml, 5.44 mmol) y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío y se utilizó sin más purificación en el paso siguiente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.71 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 8.75 (t, 1H), 4.09-3.87 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.77 (m, 1H).

Ejemplo 1: amida del ácido 6-Cloro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de ácido (3-Carbamoíl-6-cloro-indazol-1-il)acético (preparado según se describe en la parte A, 41.0 mg, 0.162 mmol), trifluoroacetato de la (2-fluoro-3-metil-but-2-enil)amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (80 mg, 0.147 mmol) y T3P (50% en EtOAc, 0.130 ml, 0.221 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le agregó DIPEA (0.077 ml, 0.441 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El material residual se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18-ODB, 5μm, 30x100 mm, eluyente: 5% a 100% de CH₃CN en H₂O en 25 min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1% de TFA, caudal: 40 ml/min). El residuo se continuó purificando por HPLC preparativa (X-Bridge C18 ODB 30x100mm, 5 μm, eluyente: 5 a 99% ACN en 12.5 min, luego 99% durante 2.5 min, NH₃ 7.3 mM, caudal 45ml/min) para dar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 448 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.72 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.19-8.10 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.74 (m, 1H).

10 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema D1 para la preparación del Ejemplo 1 a partir de los bloques de construcción descritos en las Partes A, B y C o que se pueden obtener comercialmente:

Tabla 2:

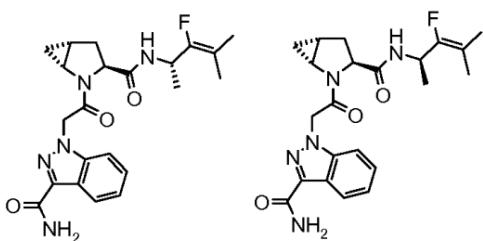
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización: (notas al final de la tabla), MS (LC/MS); tR (condiciones de HPLC)
2		Amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoíl)-2-aza-biciclo [3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	414 [M+H] ⁺ ; tR (b): 1.48 min.
3		Amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoíl)pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	421 [M+H] ⁺ ; tR (b): 0.94 min.
4		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico	428 [M+H] ⁺ ; tR (b): 1.63 min.
5		amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-methylbut-2-enylcarbamoyl)-3-methoxy-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	451 [M+H] ⁺ ; tR (b): 0.97 min.

6		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoethyl}-1H-indazol-3-carboxílico	444 [M+H]+; tR (b):1.32min.
7		amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)pirrolidin-1-il]-2-oxo-ethyl}-1H-indazol-3-carboxílico	420 [M+H]+; tR (b):1.41 min.
8		amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-oxo-ethyl}-1H-indazol-3-carboxílico	450 [M+H]+; tR (b):1.47 min.
9		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoethyl}-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	443 [M+H]+; tR (b):1.33 min.
10		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enylcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoethyl}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	415 [M+H]+, tR (b):1.16 min.
11		(2-fluoro-3-methylbut-2-enyl)amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetyl-indazol-1-il)-acetil]-2-413-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	[M+H]+, tR (g): 0.96 min.
12		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoethyl}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	429 [M+H]+; tR (g):0.59 min.

13		(2-fluoro-3-methyl-but-2-enil)amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetyl-pirazolo[3,4-c]piridin1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	414 [M+H]+; tR (b): 1.48 min.
14		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-methyl-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etyl}-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	429 [M+H]+; tR (b): 1.26 min.
15		amida del ácido 5-Etil-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3-methyl-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetyl}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	443 [M+H]+; tR (b): 1.36 min.
16		(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetyl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico ácido (2-fluoro-3-methyl-but-2-enil)amida	521 [M+H]+; tR (b): 1.65 min.
17		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Ciclopentilideno-2-fluoro-ethylcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetyl}-1H-indazol-3-carboxílico	440 [M+H]+; tR (f): 3.71 min.
18		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-di(trideuterometil)-alilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetyl}-1H-indazol-3-carboxílico	420 [M+H]+; tR (f): 2.99 min.
19		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-1,3-dimetil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetyl}-1H-indazol-3-carboxílico	428 [M+H]+; tR (f): 3.39 min.

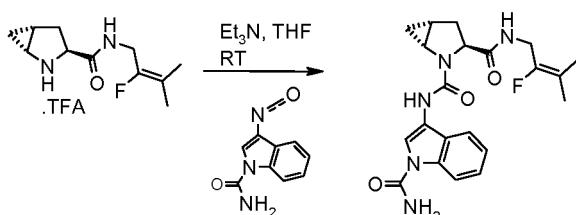
20	<p>1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((Z)-2,4,4,4-tetrafluorobut-2-en-1-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)ethyl-1H-indazol-3-carboxamida</p>	(1) 454 [M+H] ⁺ ; tR(g): 3.14 min.
(1) El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en los pasos B y C del Esquema D1 comenzando a partir del derivado prolina sustituida que se preparó según se describe en la parte C.		

Ejemplo 21 y 22: 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((S)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoethyl-1H-indazol-3-carboxamida y 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoethyl-1H-indazol-3-carboxamida



El Ejemplo 19 (360 mg) se disolvió en EtOH (3 ml) y los dos diastereoisomeros se separaron por HPLC quiral preparativa (Chiraldak IC, 375 x 76.5 mm; eluyente: heptano/EtOH 50:50; caudal: 100 ml/min, detección: 300 nm). Las dos fracciones por separadas que contenía los compuestos del título se evaporaron a sequedad, luego de separarlos se disolvieron en CH3CN y agua, se secaron congelados y se liofilizaron para dar 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((S)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoethyl-1H-indazol-3-carboxamida (primer producto que eluyó) como un polvo blanco y 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoethyl-1H-indazol-3-carboxamida (segundo producto que eluyó) como un polvo blanco. La estereoquímica absoluta se asignó tentativamente en base a los resultados de las pruebas, por ejemplo 21 y 22 en el ensayo biológico. 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((S)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoethyl-1H-indazol-3-carboxamida: TLC, Rf (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0.48. MS (UPLC/MS): 428.3 [M + H]⁺, 426.3 [M-H]⁻; tR (condiciones de HPLC g): 3.13 min; tR (Chiraldak IC 5 μm, 250x4.6mm, heptano/Etanol 50:50, caudal: 1.0 ml/min, temperatura 25°C): 6.72 min. 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoethyl-1H-indazol-3-carboxamida: TLC, Rf (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0.48. MS (UPLC/MS): 428.3 [M + H]⁺, 426.3 [M-H]⁻; tR (condiciones de HPLC g): 3.13 min; tR (Chiraldak IC 5 μm, 250x4.6mm, heptano/Etanol 50:50, caudal: 1.0 ml/min, temperatura 25°C): 10.22 min.

Ejemplo 23: 2-[(1-carbamoyl-1H-indol-3-il)amida] 3-[(2-fluoro-3-metil-but-2-enil)amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico



25 A una solución de trifluoroacetato de la (2-fluoro-3-metil-but-2-enil)amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (preparado según se describe en los pasos A y B del Esquema D1, 60 mg, 0.184 mmol) y Et₃N (38 μL, 0.276 mmol) en THF (3 ml) se le agregó una suspensión de amida del ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico (37 mg, 0.184 mmol, preparada según se describe en la parte A) en THF (2 ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora, se diluyó en EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters SunFire C18-ODB, 5 μm, 30x100 mm, 5% a 100 % de CH₃CN en H₂O en 20

ES 2 648 962 T3

min, CH₃CN y H₂O que contenía 0.1 % de TFA, caudal: 40 ml/min) para dar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 414 [M+H]⁺; tR (condiciones de HPLC b): 1.66 min.

Datos de ¹H RMN para compuestos seleccionados:

5 **Ejemplo 4:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 8.14 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.68 (d, 1H), 5.37 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.70 (m, 1H).

Ejemplo 19: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 8.17 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.70-7.62 (bs, 2H), 7.42 (m, 1 H), 7.36 (bs, 1H), 7.27 (t, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 6H), 1.15 (m, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.70(m, 1H).

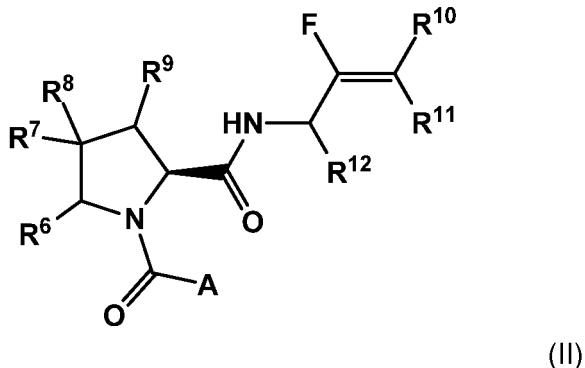
10 **Ejemplo 20:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 8.48 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.27 (t, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.57 (dq, 1H), 5.49 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.73 (m, 1 H), 2.30 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.0 (m, 1H), 0.73 (m, 1H).

Datos de inhibición del Factor D usando el Método 1 para determinar las IC₅₀.

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
1	0.033	14	0.063
2	0.035	15	0.043
3	0.255	16	0.007
4	0.45	17	0.128
5	0.253	18	0.050
6	0.099	19	0.007
7	0.056	20	0.090
8	0.059	21	1.80
9	0.356	22	0.006
10	0.078	23	0.024
11	0.019		
12	0.074		
13	0.037		

REIVINDICACIONES

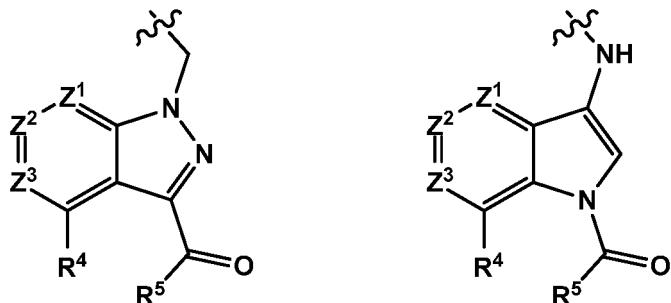
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (II):



o una sal del mismo,

5 donde

A es un grupo que se selecciona entre:



Z1 es C(R1) o N;

Z2 es C(R2) o N;

10 Z3 es C(R3) o N, donde por lo menos uno de Z1, Z2 o Z3 no es N;

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6alcoxilo, haloC-C6alquilo, haloC-C6alcoxilo C1-C6alcoxicarbonilo, CO2H y C(O)NRARB;

15 R2 y R3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NRCRD, ciano, CO2H, CONRARB SO2C1-C6alquilo, y SO2NH2, SO2NRARB, C1-C6alcoxicarbonilo, -C(NRA)NRCRD, C1-

C6alquilo, haloC1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C1-C6alcoxilo, haloC1-C6alcoxilo, C2-C6alqueniloxilo, donde cada alquilo, alquenilo, alcoxilo y alqueniloxilo no está sustituido o está sustituido con hasta 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, tetrazol, C1-C4alcoxilo, C1-C4haloalcoxilo, CO2H, C1-C6alcoxicarbonilo, C(O)NRARB, NRCRD, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclo con entre 4 y 7 átomos en el anillo y 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan entre N, O o S, heteroarilo opcionalmente sustituido con 5 o 6 átomos en el anillo y 1 o 2 o 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan entre N, O o S, y donde los sustituyentes opcionales fenilo y heteroarilo se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, C1-C4alquilo, C1-C4alcoxilo y CO2H;

20 R4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y C1-C6alquilo;

R5 es C1-C4alquilo, hidroxiC1-C4alquilo, C1-C4alcoxiC1-C4alquilo, haloC1-C4alquilo, amino, metilamino

R6 es hidrógeno;

R7 es hidrógeno o flúor;

R8 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo;

R9 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o metoxi; o

5 R6 y R7, tomados juntos, forman un anillo ciclopropano, o

R8 y R9, tomados juntos, forman un anillo ciclopropano,

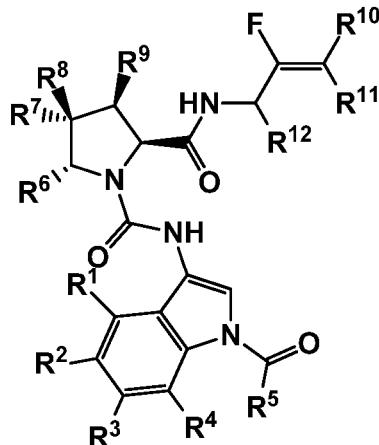
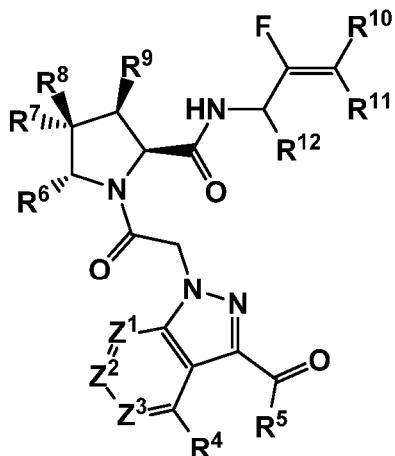
R10 y R11 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, C1-C4alquilo, hidroxiC1-C4alquilo, C1-C4alcoxiC1-C4alquilo y haloC1-C4alquilo; o

10 R10 y R11 tomados juntos pueden formar un carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que contiene 1Heteroátomo de O o S opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halógeno C1-C4alquilo y C1-C4alcoxilo; R12 es hidrógeno, C1-C4alquilo haloC1-C4alquilo, hidroxilC1-C4alquilo o C1-C4alcoxiC1-C4alquilo;

15 RA y RB se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y C1-C6alquilo, haloC1-C6alquilo, C1-C6alcoxiC1-C6alquilo, hidroxiC1-C6alquilo, o NRARB, tomados juntos, forman un heterociclo con entre 4 y 7 átomos en el anillo y 0 o 1 átomo de N, O o S adicional en el anillo, donde dicho heterociclo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C1-C4alquilo, halógeno, hidroxilo, C1-C4alcoxilo; y

cada uno de RC y RD, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C1-C6alquilo, haloC1-C6alquilo, C1-C6alcoxiC1-C6alquilo, o hidroxiC1-C6alquilo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, de acuerdo con la fórmula (III) o (IV):



or

(III)

(IV).

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, donde por lo menos dos de Z1, Z2 y Z3 no son N.

25 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, donde R6 y R7 tomados juntos forman un anillo ciclopropano,

R8 es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; y

R9 es hidrógeno.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, donde R6 y R7 son hidrógeno; y R8 y R9 tomados juntos forman un anillo ciclopropano,
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, donde R6 y R8 son hidrógeno;
- 5 R7 es flúor; y
R9 es hidrógeno o metoxilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en amida del ácido 6-Cloro-1-{(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico,
- 10 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etyl}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etyl}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico,
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo [3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etyl}-1H-indazol-3-carboxílico,
- 20 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil} -1H-indazol-3-carboxílico,
amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-4-Fluoro-2-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etyl}-1H-indazol-3-carboxílico,
- 25 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etyl}-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etyl}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico,
(2-fluoro-3-metil-but-2-enil)amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etyl}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico,
(2-fluoro-3-metil-but-2-enil)amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etyl}-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
amida del ácido 5-Etil-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3-metil-but-2-enilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico,
(2-fluoro-3-metil-but-2-enil)amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;

amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Ciclopentilideno-2-fluoro-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0] hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico,

amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3-di-(trideutero-metil)-alilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico;

5 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-1,3-dimetil-but-2-enilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico, y

2-[(1-carbamooíl-1H-indol-3-il)amida]3-[(2-fluoro-3-metil-but-2-enil)amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

10 1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((Z)-2,4,4,4-tetrafluorobut-2-en-1-il)carbamoíl)-2-azabicielo[3.1.0] hexan-2-il)etil)-1H-indazol-3-carboxamida;

1-(2-((1R,3S,5R)-3-((S)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-ilcarbamoíl)-2-azabicielo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida; y

15 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-3-fluoro-4-metilpent-3-en-2-ilcarbamoíl)-2-azabicielo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida.

9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un segundo agente terapéuticamente activo.

20 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para utilizar como un medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para utilizar en el tratamiento en un sujeto de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento o por la vía alternativa de activación del complemento, en el cual la enfermedad o el trastorno se selecciona entre: degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet,

25 coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-corioritis en perdigonada, oftalmía simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterial, inflamación postoperatoria, oclusión de la vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inadecuada o no deseable, complicaciones de la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo,

30 rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleuquina 2 durante la terapia de IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación en enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de angustia respiratoria del adulto, miocarditis, condiciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome de post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal,

35 reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos complejos del sistema inmunitario y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia gravis, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolias pulmonares e infartos, neumonía, enfermedades asociadas al polvo

40 fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmune, inflamación asociada a complejos inmunes, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad.

13. Un compuesto para utilizar de acuerdo con reivindicación 12, en el cual la enfermedad o el trastorno es degeneración macular relacionada con la edad.